

**Untersuchung des Blutdruckverlaufes vom
fünften Tag postpartal bis zum sechsten Lebensmonat
bei Kindern beiderlei Geschlechts
und die Bestimmung biochemischer Parameter
im Urin**

Dieter Tischendorf

*Liss
München
1984*

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität
München

Direktor: Prof. Dr. med. E. Buchborn

UNTERSUCHUNG DES BLUTDRUCKVERLAUFES VOM
FÜNFTEN TAG POSTPARTAL BIS ZUM SECHSTEN
LEBENS-MONAT BEI KINDERN BEIDERLEI GESCHLECHTS
UND DIE BESTIMMUNG BIOCHEMISCHER PARAMETER IM
URIN

Korrelationen biochemischer Parameter mit
Blutdruckwerten der Kinder zur Erfassung
biochemischer Frühmarker, die als Hinweis zur
Entwicklung einer essentiellen Hypertonie dienen
können

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians - Universität München

vorgelegt von
Dieter Tischendorf
aus
München

1984

+ Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:

Priv. Doz. Dr. B. Scherer

Mitberichterstatter:

Professor Dr. E. Buchborn

Dekan:

Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung:

1	Einzelverzeichnis	1
2	Einzelverzeichnis	2
3	Einzelverzeichnis	3
4	Einzelverzeichnis	4
5	Einzelverzeichnis	5
6	Einzelverzeichnis	6
7	Einzelverzeichnis	7
8	Einzelverzeichnis	8
9	Einzelverzeichnis	9
10	Einzelverzeichnis	10
11	Einzelverzeichnis	11
12	Einzelverzeichnis	12
13	Einzelverzeichnis	13
14	Einzelverzeichnis	14
15	Einzelverzeichnis	15
16	Einzelverzeichnis	16
17	Einzelverzeichnis	17
18	Einzelverzeichnis	18
19	Einzelverzeichnis	19
20	Einzelverzeichnis	20
21	Einzelverzeichnis	21
22	Einzelverzeichnis	22
23	Einzelverzeichnis	23
24	Einzelverzeichnis	24
25	Einzelverzeichnis	25
26	Einzelverzeichnis	26
27	Einzelverzeichnis	27
28	Einzelverzeichnis	28
29	Einzelverzeichnis	29
30	Einzelverzeichnis	30
31	Einzelverzeichnis	31
32	Einzelverzeichnis	32
33	Einzelverzeichnis	33
34	Einzelverzeichnis	34
35	Einzelverzeichnis	35
36	Einzelverzeichnis	36
37	Einzelverzeichnis	37
38	Einzelverzeichnis	38
39	Einzelverzeichnis	39
40	Einzelverzeichnis	40
41	Einzelverzeichnis	41
42	Einzelverzeichnis	42
43	Einzelverzeichnis	43
44	Einzelverzeichnis	44
45	Einzelverzeichnis	45
46	Einzelverzeichnis	46
47	Einzelverzeichnis	47
48	Einzelverzeichnis	48
49	Einzelverzeichnis	49
50	Einzelverzeichnis	50
51	Einzelverzeichnis	51
52	Einzelverzeichnis	52
53	Einzelverzeichnis	53
54	Einzelverzeichnis	54
55	Einzelverzeichnis	55
56	Einzelverzeichnis	56
57	Einzelverzeichnis	57
58	Einzelverzeichnis	58
59	Einzelverzeichnis	59
60	Einzelverzeichnis	60
61	Einzelverzeichnis	61
62	Einzelverzeichnis	62
63	Einzelverzeichnis	63
64	Einzelverzeichnis	64
65	Einzelverzeichnis	65
66	Einzelverzeichnis	66
67	Einzelverzeichnis	67
68	Einzelverzeichnis	68
69	Einzelverzeichnis	69
70	Einzelverzeichnis	70
71	Einzelverzeichnis	71
72	Einzelverzeichnis	72
73	Einzelverzeichnis	73
74	Einzelverzeichnis	74
75	Einzelverzeichnis	75
76	Einzelverzeichnis	76
77	Einzelverzeichnis	77
78	Einzelverzeichnis	78
79	Einzelverzeichnis	79
80	Einzelverzeichnis	80
81	Einzelverzeichnis	81
82	Einzelverzeichnis	82
83	Einzelverzeichnis	83
84	Einzelverzeichnis	84
85	Einzelverzeichnis	85
86	Einzelverzeichnis	86
87	Einzelverzeichnis	87
88	Einzelverzeichnis	88
89	Einzelverzeichnis	89
90	Einzelverzeichnis	90
91	Einzelverzeichnis	91
92	Einzelverzeichnis	92
93	Einzelverzeichnis	93
94	Einzelverzeichnis	94
95	Einzelverzeichnis	95
96	Einzelverzeichnis	96
97	Einzelverzeichnis	97
98	Einzelverzeichnis	98
99	Einzelverzeichnis	99
100	Einzelverzeichnis	100

Meinem Vater

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I.	Einleitung
I.1.	Definition der Hypertonie
I.2.	Epidemiologie
I.3.	Sekundäre Hypertonien
I.3.1.	Endokrinologische Formen
I.3.2.	Aortenisthmusstenose
I.3.3.	Renale Erkrankungen
I.3.4.	Renovasculäre Hypertonien
II.	Fragestellung
III.	Methode
III.1.	Untersuchungsablauf
III.1.1.	Urinsammeln
III.2.	Einzelbestimmungen
III.3.	Meßtechnik
III.3.1.	Prinzip
III.3.2.	Applikation
III.4.	Alternativmeßtechniken
III.5.	Urinanalysen
III.6.	Statistische Methode
IV.	Ergebnisse
IV.1.	Mittelwerte
IV.2.	Verlaufskontrollen
IV.3.	Korrelationen
IV.4.	Zusammenfassung der Ergebnisse

		Seite
V.	Diskussion	41
V.1.	Essentielle Hypertonie	41
V.2.	Gefäßwiderstandsverhältnisse bei Hochdruck	42
V.2.1.	Essentieller Hochdruck	42
V.2.2.	Isolierte systolische Hyper- tonie, Altershochdruck	42
V.2.3.	Grenzwerthypertonie	43
V.2.4.	Komplikationen	44
V.2.5.	Organschäden durch Hochdruck	44
V.2.6.	Todesursachen	45
V.2.7.	Verlauf	46
V.2.8.	Therapie	46
V.3.	Häufigkeit der essentiellen Hypertonie der pädiatrischen- und Heranwachsendenpopulation	48
V.3.1.	Bisherige diagnostische und therapeutische Erkenntnisse	48
V.3.2.	Grenzwerthypertonie bei Kindern und Jugendlichen	48
V.3.3.	Phänomen des "Tracking"	50
V.3.4.	Risikofaktoren	50
VI.	Prostaglandine	54
VI.1.	Chemie	54
VI.2.	Biosynthese und Katabolismus	56
VI.3.	Pharmakologische Eigenschaften	57
VI.3.1.	Cardio-vasculäres System	57
VI.3.2.	Pulmonalkreislauf	57
VI.3.3.	Glatte Muskulatur	58
VI.3.4.	Gastrointestinale Muskulatur	58
VI.3.5.	Blut	59

	Seite
VI.3.6.	Autonomes Nervensystem 59
VI.3.7.	Zentrales Nervensystem 59
VI.3.8.	Afferente Nerven und Schmerzempfindung 60
VI.3.9.	Endokrinium 60
VI.3.10.	Stoffwechsel 60
VI.3.11.	Inhibitoren der PG-Synthese 61
VI.4.	Wirkung in physiologischen Prozessen 62
VI.4.1.	Niere 62
VI.4.2.	Renaler Blutfluß und Urinbildung 63
VI.4.3.	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System 64
VI.4.4.	Kinine, Kallikrein-Bradykinin-System 66
VI.4.5.	Prostaglandine und Kochsalz 68
VI.4.6.	Prostaglandine und Hypertonie 68
VII.	Kritische Wertung der Ergebnisse 71
VII.1.	Verlaufskontrolle des Blutdrucks 73
VII.2.	Blutdruck und Gewicht 73
VII.3.	Blutdruck und Körpergröße 74
VIII.	Zeichenerklärung 78
IX.	Literaturverzeichnis 79

I. Einleitung

Die Lösung des Problems Hypertonie ist von dringlicher Bedeutung, da alleine in der BRD nach vorsichtigen Schätzungen 6 - 9 Millionen Menschen an Bluthochdruck leiden (20).

Erhöhter Blutdruck ist ein deutliches Signal für eine gefährliche Kreislaufstörung. Arteriosklerose, Herzinfarkt oder Schlaganfälle können sich daraus entwickeln, besonders auch bei Menschen unter 65 Jahren (20).

Mehr als 25 % der Todesfälle in der BRD sind als Folgen des erhöhten Blutdruckes anzusehen. 40 % aller Menschen unter 65 Jahren sterben an Folgen der Hypertonie und 40 % aller Frührentnerfälle sind alleine durch Herz- und Kreislauferkrankungen bedingt, wobei die Hypertonie eine führende Rolle spielt (20).

Die volkswirtschaftlichen Belastungen, die sich aus den Hypertoniefolgen ergeben, werden in Milliardenhöhe geschätzt (20). Es erscheint auch daher von außerordentlicher Wichtigkeit, die Ursachen der Erkrankung aufzuzeigen (20).

Die vorliegende Arbeit ist eine epidemiologische Untersuchung zur Erfassung des Blutdruckverlaufes und der Entwicklung verschiedener biochemischer Parameter im Urin vom dritten Tag postpartal bis zum neunten Lebensmonat bei Kindern beiderlei Geschlechts.

Die erhaltenen Blutdruckwerte und die biochemischen Parameter werden untereinander, mit den Ergebnissen der Blutdruckmessung, und den biochemischen Parametern bei den Müttern korreliert.

Ziel dieser Untersuchung ist, herauszufinden, ob es möglich ist, schon in frühester Kindheit prädisponierende, meßbare Faktoren zu eruieren, die zur Entwicklung eines Hochdruckes beitragen können.

Dazu wird eine Normalwerttabelle der Blutdruckwerte aufgestellt, um eine Hypertoniedefinition in diesem Alter zu ermöglichen.

I.1. Definition der Hypertonie

Als Normaldruck bezeichnet man nach der World Health Organization (WHO) systolische Blutdruckwerte (SBP) unter 140 mm Hg und diastolische Blutdruckwerte (DBP) unter 90 mm Hg.

Als Grenzwerthypertonie bezeichnet man Werte zwischen 140 - 160 mm Hg systolisch und zwischen 90 - 95 mm Hg diastolisch (259).

Diese für Erwachsene zutreffenden Werte sind für Kinder und Heranwachsende zu hoch, da unter westlichen Zivilisationsbedingungen der Blutdruck graduell mit dem Alter ansteigt (262).

Londe und Mitarbeiter (138) bestimmten zuerst die Blutdruckverteilung bei Kindern und Heranwachsenden in aufeinanderfolgenden Altersstufen. Sie definierten

Hochdruck als einen systolischen und/oder diastolischen Druck, mehrfach gemessen, über der 90. Percentile für dieses entsprechende Alter, oder/und gelegentliche Drucke über der 95. Percentile in einem Ein-Jahreszeitraum.

Druckwerte der 90. Percentile sind niedriger als 130/85 für Kinder, die jünger als 10 Jahre alt sind (157). Londe und Mitarbeiter bedienten sich epidemiologischer Untersuchungstechniken, die auch in dieser Studie verwendet werden.

I.2. E p i d e m i o l o g i e

Epidemiologische Untersuchungstechnik ist eine wissenschaftliche Methode, die im 18. Jahrhundert von Farr (1839) und Snow (1849) angewandt wurde. Epidemiologie bedeutet: "Identifizierung der Komponenten eines Krankheitsprozesses durch bevölkerungsbezogene Analyse der Häufigkeit, Ursachen, Auswirkungen einer Erkrankung, bezogen auf ein Endziel, nämlich die Formulierung effektiver Vorbeugemaßnahmen, d.h. die Unterbrechung des sich anbahnenden Krankheitsprozesses zum frühest möglichen Zeitpunkt." (172)

Die Epidemiologie kennt drei Untersuchungsmethoden:

- 1.) Querschnittuntersuchungen
- 2.) Verlaufsstudien, prospektiv
- 3.) retrospektive Analyse (172)

Die klassische Methode ist die Verlaufsstudie. Die bekannteste Untersuchung dieser Art ist die Framingham-Studie, in deren Verlauf inzwischen die Enkel der ursprünglichen Teilnehmer überwacht werden (150).

Durch Verlaufsstudien wurde bekannt, daß 55 % der Kinder und Jugendlichen mit Hochdruck eine essentielle Hypertonie haben können (150), was bis 1969 als selten eingeschätzt wurde, da im Kindes und Kleinkindesalter bisher der Bluthochdruck als sekundär verursacht angesehen wurde.

I.3. Sekundäre Hypertonien

Krankheitsbilder, die z.B. unter anderem durch primäre Überproduktion von Nebennierenhormonen zu einem Hochdruck führen, machen ein Prozent aller Hochdruckformen aus. Man nennt diese Hypertonien sekundär, weil sie die Folge einer Primärerkrankung sind. Man kann sekundäre Hypertonien nach ihren Ursachen klassifizieren:

I.3.1. Endokrinologische Formen

1.) M. Cushing

Biglieri e.a. (21) vertreten die These, daß eine Überproduktion von Mineralocorticoiden oder eine mineralocorticoid ähnlichen Wirkung des Cortisons für eine Form des Hochdruckes

verantwortlich zu machen ist. Zum anderen Teil kommt eine glucocorticoidinduzierte Erhöhung der Gefäßreagibilität auf Katecholamine in Frage.

Andere Autoren verweisen darauf, daß durch Cortison eine Steigerung der Angiotensinogenproduktion in der Leber erfolgt, woraus durch Renin Angiotensin I entsteht. Der limitierende Faktor dieses Enzym-Substrat-Komplexes ist das Substrat, welches vermehrt anfällt. Dies resultiert in einer Überproduktion von Angiotensin II und in einer vasopressorisch bedingten Hypertonie (48, 126).

2.) Conn-Syndrom

Eine andere Form des sekundären Hochdrucks auf Mineralcorticoid-Basis ist das Conn-Syndrom (45). Ein Aldosteron produzierendes Adenom der Nebennierenrinde oder eine bilaterale Nebennierenrindenhyperplasie verursachen eine hypokaliämische Hypertonie. Nach Kaplan (118) sollen hierbei häufig maligne Verlaufsformen der Hypertonie auftreten.

Es gibt eine Form des primären Aldosteronismus mit Nebennierenrindenhyperplasie, die durch Glucocorticoid-Gabe behoben werden kann (212).

Ebenso kann eine erhöhte Aldosteronproduktion als paraneoplastisches Syndrom unter anderem beim Ovarialtumor gefunden werden (243, 196, 261).

3.) Pseudoaldosteronismus

Ein hypokaliämischer Hochdruck mit erniedrigtem Aldosteronspiegel kann ferner durch Lakritzenabusus, Einnahme von Carbenoxolone oder durch Einnahme von mineralokortikoidhaltigen Medikamenten hervorgerufen werden (248).

4.) Syndrom von Liddle

Eine familiäre Häufung des hypokaliämischen Hochdrucks als Leitsymptom des primären Aldosteronismus wird vermutlich durch einen Defekt im distalen Tubulus hervorgerufen (Liddle's syndrome), ohne daß eine erhöhte Aldosteronproduktion nachweisbar wäre (145).

5.) Phäochromocytom

1907 beschrieb Vollhard (163) ein Krankheitsbild, das mit Hochdruckkrisen einhergeht, und als deren Ursache Tumore im Nebennierenmark oder Paraganglien ermittelt wurden, die Catecholamine produzieren. Nach ihrer Farbe wurden sie Phäochromocytome (199) genannt.

Meist sind sie gutartig, in 10 % der Fälle können sie maligne entarten. Phäochromocytome kommen auch gehäuft mit anderen endokrinen Adenomen vor (multiple endokrine Adenomatose). (206).

Insgesamt machen Phäochromocytome nur 0,1 - 0,2 % aller Hypertonien aus.

Adrenalin und Noradrenalin werden im Übermaß gebildet, vereinzelt auch Dopamin. Im Nebennierenmark beträgt der Adrenalinanteil 85 % (64).

I.3.2. A o r t e n i s t h m u s s t e n o s e

Eine Aortenisthmusstenose ist ein typisches Beispiel für einen Hochdruck sekundärer Genese. Es war die erste Hypertonieursache, die kausal behoben werden konnte (47). Eine Verengung im distalen Teil der Aorta wird in 8 % aller angeborenen Herz- und Gefäßmißbildungen als zusätzlicher Fehler gefunden. Die Stenose kann bereits im Säuglingsalter eine schwere Herzinsuffizienz hervorrufen (47).

Tabelle 1: Häufigere Ursachen anhaltender sekundärer Hypertonie in verschiedenen Altersgruppen

Neugeborene	Aortenisthmusstenose Nierenarterienstenose Zystennieren
Säuglinge und Kleinkinder	Aortenisthmusstenose Renovaskuläre Prozesse Obstruktive Uropathie Wilms - Tumor Zystennieren Neuroblastom
Vorschulkinder	Renovaskuläre Prozesse Zystennieren Pyelonephritis Hydronephrose
Schulkinder und Jugendliche	Renovaskuläre Prozesse Nierenparenchym - Erkrankungen

I.3.3. R e n a l e E r k r a n k u n g e n

Bei den meisten Kindern mit sekundärer Hypertonie liegt jedoch eine renale Erkrankung zu Grunde (152). Im Säuglingsalter stehen connatale oder erworbene renovaskuläre Prozesse oder eine obstruktive Uropathie im Vordergrund, jenseits des ersten Lebensjahres mehr Nierenparenchymveränderungen wie Glomerulonephritiden (148), Schönlein-Henoch-Nephritis, Pyelonephritiden (8), Tumore, Lupus erythematodes (8).

Entzündliche oder ischämische Veränderungen der Nierenrinde können zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAA) führen und über eine Entgleisung des Wasser- und Elektrolythaushaltes zum Hochdruck (220).

I.3.4. R e n o v a s k u l ä r e H y p e r t o n i e n

Bei den renovaskulären Hypertonien liegt entweder eine sekundäre Erkrankung mit Beteiligung der Gefäße oder eine primäre Fehlbildung zu Grunde. Bei jungen Säuglingen bilden Gefäßprozesse die häufigste sekundäre Hypertonieursache, wobei die fibromuskuläre Dysplasie überwiegt (2). Dann folgen Nierenarterienaneurysmen, Nierenarterienthrombose/-embolien, Nierenvenenthrombose (2), während die idiopathische, primäre oder essentielle Hypertonie als sehr selten eingestuft wurde und erst seit 1975 diese essentielle Hypertonieform vermehrt Beachtung findet (150).

II. Fragestellung

In dieser Untersuchung wird versucht, Anfänge der essentiellen Hypertonie im Kindesalter zu eruieren und mit Hilfe von Verlaufskontrollen soll die Häufigkeit der essentiellen Hypertonie festgestellt werden.

Ferner werden biochemische Parameter im Urin bestimmt und mit den Ergebnissen der Blutdruckmessung korreliert, um einen eventuellen "Hochdruckmarker" zu entdecken, wobei folgende Fragen zu beantworten versucht werden:

1. Was wird als Hochdruck im Kleinkindesalter definiert ?
2. Haben Kinder hypertoner Mütter einen höheren Blutdruck ?
3. Haben biochemische Parameter im Kleinkindesalter Beziehungen zum Hochdruck ?
4. Wie häufig ist die essentielle Hypertonie im Kleinkindesalter ?
5. Wieviele Kinder bleiben im weiteren Verlauf hyperten ?
6. Gibt es Risikoindikatoren, die ein erhöhtes Hochdruckrisiko anzeigen ?

Zur Beantwortung dieser Fragen wurde auf eine epidemiologische Untersuchungstechnik zurückgegriffen.

III. Methode

Die vorliegende Arbeit ist Teil einer Verlaufsstudie. Die einzelnen Probanden wurden vom dritten Tag nach der Entbindung bis zum 6. - 9. Monat verfolgt. Es wurden 293 Mütter angeschrieben, die sich am ersten Teil der Untersuchung, während der ersten Lebenswoche des Kindes, beteiligt hatten (Blutdruckmessung und Urinsammlung bei den Müttern und deren Kindern am 3. oder 5. Tag postpartal).

Es antworteten 153 Mütter, das entspricht einer Erfolgsquote von 52 %. Diese Relativ geringe Beteiligung geht wohl auch auf die erhöhte Mobilität junger Familien zurück.

III.1. Untersuchungsablauf

Die Messungen wurden alle in den Wohnungen der Mütter zu unterschiedlichen Zeiten durchgeführt. Der Urin wurde bei Mutter und Kind gesammelt. Den Zeitpunkt des Urinsammelns konnten die erwachsenen Probanden selbst bestimmen, da z.B. Beimengungen von Menstrualblut vermieden werden mußte. Gesammelt wurde bei Erwachsenen über einen 24-Stunden-Zeitraum.

III.1.1. Urinsammeln

Das Urinsammeln bei den Kindern erfolgte mittels selbstklebender Urinbeutel, die über das Genitale gestülpt wurden. Das Kind wurde dann erneut ge-

wickelt und der Beutel über eine Wickelperiode belassen. Von 153 Sammlungen erhielten wir 114 Kinderurine. Die Ausfälle beim Urinsammeln lassen sich erklären durch Schwierigkeiten beim Anbringen des Urinbeutels, durch Verrutschen des Beutels beim Strampeln des Kindes, wobei durch Auslaufen eine nicht brauchbare, zu geringe Menge Urin gewonnen wurde. 114 Kinderurine entsprechen einer Erfolgsquote von 74,5 %.

Im Labor wurden die Urinmengen gemessen und dann bei -18°C tiefgefroren.

III.2. Einzelbestimmungen

Bestimmt wurden im Einzelnen Prostaglandin E_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$, Natrium, Kalium, Kreatinin, Osmolalität. Die Quotienten Natrium/Kreatinin, PGE_2 /Kreatinin, $\text{PGF}_{2\alpha}$ /Kreatinin wurden errechnet.

Damit wurden die Blutdruckwerte von Kindern und Müttern in einzelnen Blutdruckunterkollektiven korreliert. Ferner wurden beim Kind erfaßt: Herzfrequenz, Größe, Gewicht, Geschlecht, Armumfang, Ernährung (industriell vorgefertigte Nahrung/Hausmannskost), tägliche Trinkmenge. Bei der Mutter wurden erfaßt: Alter, Gewicht, Größe, evtl. eingenommene Medikamente, Krankheiten. Auf Blutdruckmessungen bei den Vätern mußte verzichtet werden, da sie meist zum Zeitpunkt der Messung nicht erreichbar waren.

Die Nahrungsgewohnheiten wurden erfragt, da die industriell gefertigte Babynahrung heute wohl salzärmer ist als die zu Hause hergestellte, die dem Salzgeschmack der Mutter folgt (122, 147, 175).

Tabelle 2: Einzelbestimmungen im Urin

Prostaglandin (PG) E ₂ Prostaglandin (PG) F _{2α} Natriumkonzentration Kaliumkonzentration Kreatininkonzentration Osmolalität	Quotienten : PGE ₂ / Kreatininquotient PGF _{2α} / Kreatininquotient Natrium / Kreatininquotient
---	--

Andere Parameter beim Kind	
Herzfrequenz Größe Gewicht Geschlecht	Armumfang Ernährung (salzreich/salzarm) Trinkmenge

Parameter bei der Mutter	
Alter Größe Gewicht	Krankheiten Medikamente

III.3. M e ß t e c h n i k

Seit 1968 ist die Ultraschallmeßtechnik des Blutdruckes als verlässliche und genaue Methode bekannt (133, 159, 184, 195). Die Messungen mittels der Ultraschalltechnik stimmen mit dem intraarteriell gemessenen Blutdruck am besten überein (133), weshalb in dieser Studie die Arteriosonde Roche 1o2o zur Druckmessung bei den Kleinkindern verwendet wurde.

Tabelle 3: Indirekte Meßtechniken des Blutdrucks

Ultraschallmeßtechnik "flush"-Technik digitale Palpation Oszillometrie Auskultationstechnik nach Riva - Rocci

III.3.1. P r i n z i p

Benötigt wird ein Ultraschalloszillator, der Ultraschall im Frequenzbereich von 6 - 12 Megahertz produziert sowie ein Schallkopf, der die Schwingungen aussendet und wieder einfängt. Der Schallkopf enthält zwei getrennte Bauelemente, die aus einer Mischung von Bleizirkonat und Titan bestehen. Ein Element wird durch den Oszillator aktiviert und sendet daraufhin die Schallwellen aus. Das andere Bauelement empfängt die reflektierten Schwingungen.

Ultraschall dringt durch die Haut, das subcutane Gewebe, die Muskulatur und die Gefäßwände, ohne Schäden zu hinterlassen. Trifft der Ultraschall auf eine unbewegte Struktur, wird der Schall reflektiert, ohne daß seine Frequenz verändert wird. Wenn der Schall von einem sich bewegenden Medium reflektiert wird, erfolgt eine Frequenzänderung (Doppler Effekt). Diese Frequenzänderung ist proportional zur Geschwindigkeit des Mediums. Dieser Frequenzunterschied wird verstärkt, um ein Signal zu produzieren, welches per Lautsprecher hörbar gemacht wird.

Die geringen Veränderungen im Blutstrom einer nicht komprimierten Arterie verursachen keine Frequenzänderung, sodaß kein Signal entsteht (100).

III.3.2. A p p l i k a t i o n

Der Schallkopf wird mittels Druckknöpfen auf einer Plastikmanschette von 4,5 cm Breite und 22 cm Länge befestigt. Die Manschette wurde dem Armumfang angepaßt.

Zu diesem Zweck wurden mehrere Manschetten zur Auswahl mitgeführt. Die Manschette wird mit dem Schallkopf auf der Arteria brachialis am Oberarm befestigt. Die Manschette wird über den zu erwartenden systolischen Druck aufgeblasen und mit einer Geschwindigkeit von 3 mm Hg pro Sekunde abgelassen. Die erste Bewegung der Gefäßwände wird durch ein kräftiges Pochen bemerkt und entspricht dem systolischen Druck (Phase 1). Von jedem Herzzyklus kann man zwei Signale empfangen. Zuerst, wenn die Arterie angespannt wird (Systole) und beim Kollaps der Gefäßwand in der Diastole (184).

Wenn sich der Manschettendruck dem diastolischen Druck nähert, erscheint das Dopplersignal zunehmend später, bis es mit dem systolischen Signal der nächsten Herzaktion zusammenfällt (12, 241).

Das Verschmelzen der zwei Phasen geht einher mit einer Änderung des Geräuschcharakters vom lauten Pochen bis zu einem schwächeren Geräusch. Es kommt zur turbulenten Strömung, hörbar als ein "Murmeln" als Beginn der Phase 2 (241).

Phase 3 ist definiert als Geräusch, ohne das Murmeln und weiterer Deflation der Manschette, wenn in der Diastole die Arterie schließt und von der folgenden Systole wieder gedehnt wird (241).

Das Leiserwerden wird als Phase 4 definiert (241). Hierbei wird die Arterie kaum noch durch den Manschettendruck beeinträchtigt (241). Die Phase 4 wurde als verbindlich für den diastolischen Blutdruck angesehen (241).

Phase 5 der Korottkof'schen Geräusche bezeichnet das völlige Verschwinden der Geräusche (241).

Bei Kindern fallen Phase 4 und 5 oft zusammen, oder in anderen Fällen war keine Phase 5 festzustellen, d.h. Geräusche waren hörbar bis zu einem Druck unter 10 mm Hg. Es wurden drei Messungen durchgeführt und der Mittelwert in die statistische Auswertung einbezogen (12, 76, 97, 184).

Die Vorbereitung des Kindes trägt wesentlich dazu bei, die Meßgenauigkeit zu erhöhen (12).

Die Messungen erfolgten im Sitzen oder halbliegend bei offenen Augen entweder im Bett oder auf dem Wickeltisch. Keine Messungen wurden vorgenommen, wenn das Kind schrie oder motorisch unruhig war. Wenn ein Spielvorgang unterbrochen wurde, wurde dem Kind mindestens fünf Minuten Zeit gegeben, sich auf die neue Meßsituation einzustellen.

Grenzwerte und Meßmethoden sind weitgehend festgelegt, keine Einigung besteht jedoch darüber, wieviele Messungen durchgeführt, in welcher Körperposition sie vorgenommen werden sollen und inwieweit eine bestimmte Meßsituation falsch hohe oder falsch niedrige Werte liefern kann (75).

III.4. A l t e r n a t i v m e ß t e c h n i k e n

An anderen Methoden zur indirekten Blutdruckmessung seien die "flush"-Technik, die digitale Palpation, die visuelle Oszillometrie und die Auskultations-technik erwähnt (137, 138, 184).

Diese Methoden konnten sich gegen die Ultraschallmeßtechnik im Hinblick auf kindliche Blutdruckmessungen nicht durchsetzen.

Der gemessene Blutdruck entspricht dem Gelegenheitsdruck bei Mutter und Kind. Der Basalblutdruck erfordert Hospitalisierung oder wenigstens Isolation von allen Stimuli, im Liegen, nach dem Aufwachen, mit vorhergehender Sedierung und repetitiven Messungen, damit sich der Proband an diesen Reiz gewöhnt. Hier- von werden die beiden niedrigst gemessenen Werte gemittelt und als Basaldruck bezeichnet (4, 174). Dies war in dieser Studie nicht durchführbar. Hier wurde der Gelegenheitsdruck ermittelt.

Die Messungen bei den Müttern erfolgte mittels Quecksilbersphygmomanometrie und der Auskultations-technik mit von der Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes empfohlener 13-14 cm breiten und 50 cm langen Manschette. Bei adipösen Versuchspersonen wurde zur Vermeidung falscher hoher Blutdruckwerte eine 18 cm breite Manschette benutzt. Aus zwei Messungen wurde der Mittelwert gebildet (1).

Mögliche starke Spontanschwankungen des Blutdrucks sind nicht ausschließbar. Es wurde jedoch darauf geachtet, die Messungen unter möglichst gleichen Bedingungen vorzunehmen.

III.5. U r i n a n a l y s e n

Der bei -18°C konservierte Urin wurde im Wärmebad bei $+4^{\circ}\text{C}$ aufgetaut und mit 1000 g sieben Minuten lang zentrifugiert. Danach wurden zweimal je 4 ml abpipettiert und zur Bestimmung der Wiederfinderate je Probe 1000 dpm Tritium - markiertes PGE_2 oder $\text{PGF}_{2\alpha}$ zugesetzt. Der Urin wurde mit Ameisensäure auf pH 3,5 titriert, da bei diesem pH die Prostaglandine undissoziiert vorliegen. Die Extraktion erfolgte mittels Chloroform in einer automatischen Schüttelvorrichtung. Der Mischung wurde Äthanol zugesetzt und anschließend verdampft, um die Ameisensäure zu entfernen. Die Rückstände im Kolben wurden durch eine Lösung von Benzol (60 ml), Äthylazetat (40 ml) sowie Methanol (10 ml) entfernt. Die gelösten Rückstände waren nach Zusatz von Benzol und Äthylazetat bereit zur Auftragung auf eine Kieselgelsäule. Zur Darstellung der einzelnen Trennschritte wird auf die Arbeit von Scherer verwiesen (217). Die Trennung der einzelnen Prostaglandingruppen beruht auf der unterschiedlichen Polarität der Lösungsmittelgemische.

Die Antikörper gegen die Prostaglandine wurden durch Immunisierung von Neuseeland-Kaninchen gewonnen (217). Die Proben wurden mit den Antikörpern versetzt und mittels eines Szintillationszählers gemessen (217).

Die Natrium- und Kaliumkonzentrationen wurden flammenphotometrisch, die Osmolalität durch

Gefrierpunktniedrigung am Osmometer und die Kreatininkonzentration im Humanurin mit der Farbkomplexreaktion nach Jaffé bestimmt.

III.6. S t a t i s t i s c h e M e t h o d e

Alle angegebenen Werte sind Mittelwerte $\pm$ SD (Standardabweichung), wenn nicht anders kenntlich gemacht.

Für die Berechnung der Signifikanzen wurden der gepaarte und der ungepaarte Student - t - Test und das Programm Wilcoxon angewandt. Mit Hilfe des Siemens-Rechners 2022 wurden die Korrelationen ermittelt.

IV. E r g e b n i s s e

Alle Meßparameter waren normal verteilt.

Verteilung männlich/weiblich:

78 Knaben = 51,66 %

73 Mädchen = 48,34 %

IV.1. M i t t e l w e r t e

- 1.) Durchschnittliches Alter im Untersuchungs-
kollektiv:

t = 7 Monate

28 Tage

Spannweite: 5 Monate - 11 Monate

- 2.) Tab: Mittelwerte des Blutdruckes $\pm$ SD

mm Hg	Kinder	n	Mütter	n
SBP	85,22 $\pm$ 8,643	151	119,79 $\pm$ 10,126	151
DBP	50,08 $\pm$ 8,43	151	80,12 $\pm$ 8,63	151

SBP der Kinder: Standardabweichung (SD): 8,09
2-S Bereich (68,448-100,841 mm Hg)
entspricht 114 Werten (94,21 %)
Spannweite: 61 - 117 mm Hg
95. Percentile $\geq$ 101 mm Hg

DBP der Kinder: Standardabweichung (SD): 8,33
2-S Bereich (33,79-66,21 mm Hg)
entspricht 119 Werten (98,33 %)
Spannweite: 19 - 71 mm Hg
95. Percentile $\geq$ 62 mm Hg

- 3.) Durchschnittswert des Blutdruckes drei Tage postpartal: SBP: 73,68 mm Hg $\pm$ 5,3321
DBP: 43,04 mm Hg $\pm$ 4,4452
95. Percentile $\geq \frac{83,33}{50,5}$ mm Hg
- 4.) SBP der Knaben: 85,69 mm Hg $\pm$ 8,9530
DBP der Knaben: 50,96 mm Hg $\pm$ 6,1040 n = 78
- 5.) SBP der Mädchen: 83,82 mm Hg $\pm$ 8,5550
DBP der Mädchen: 49,85 mm Hg $\pm$ 8,8430 n = 73
- 6.) Armumfang: 15 cm $\pm$ 1,04
Spannweite: 13 - 18,5 cm
- 7.) Gewicht: 8,422 grm $\pm$ 1,125,71 n = 151
Knaben: 8.906,3 grm $\pm$ 622,8607
Mädchen: 8.043,5 grm $\pm$ 923,16
- 8.) Größe: 71,00 cm $\pm$ 2,90
Knaben: 71,92 cm $\pm$ 2,76
Mädchen: 70,12 cm $\pm$ 2,79
- 9.) Herzfrequenz: 137 $\pm$ 13,46
- 10.) Trinkmenge (reine Flüssigkeit): 400 ml $\pm$ 162,7
- 11.) Ernährung: industriell
(Hipp, Gerber,
Alete, Glücksklee): 116 $\hat{=}$ 76,8 %
industriell/
Hauskost: 33 $\hat{=}$ 21,9 %
Hauskost: 2 $\hat{=}$ 1,3 %

12.) Durchschnittliche Blutdruckwerte in den einzelnen Untergruppen:

6. Monat:	SBP:	84,11 mm Hg $\pm$ 6,67	n = 28
	DBP:	48,84 mm Hg $\pm$ 9,55	
7. Monat:	SBP:	85,65 mm Hg $\pm$ 8,66	n = 30
	DBP:	50,22 mm Hg $\pm$ 7,99	
8. Monat:	SBP:	84,95 mm Hg $\pm$ 7,850	n = 37
	DBP:	50,74 mm Hg $\pm$ 7,899	
9. Monat:	SBP: $\bar{x}$ =	86,67 mm Hg $\pm$ 16,39	n = 5
	DBP: $\bar{x}$ =	50,11 mm Hg $\pm$ 18,39	
10. Monat:	SBP: $\bar{x}$ =	84,60 mm Hg $\pm$ 6,39	n = 3
	DBP: $\bar{x}$ =	48,20 mm Hg $\pm$ 6,01	

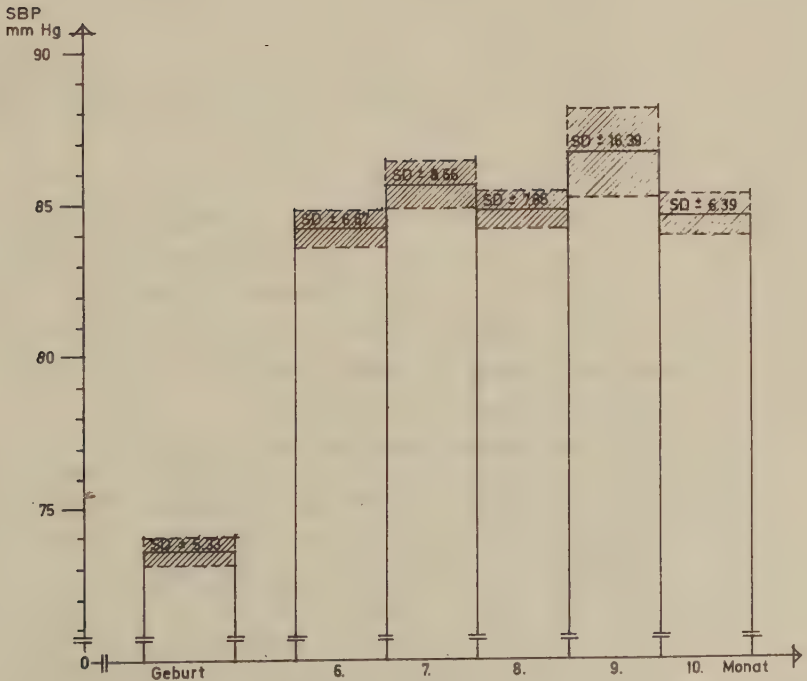


Abb. 1

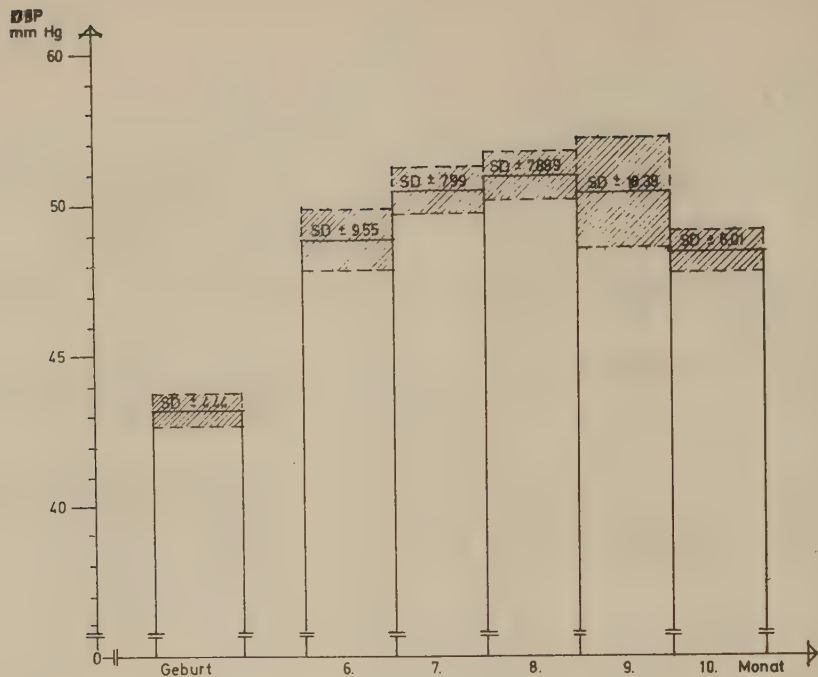


Abb. 2

13.) Blutdruck der Mütter:

SBP: Mittelwert: 118,15 (119,48) mm Hg

SD : 17,23 (9,7125)

SEM : 1,398 (0,7957)

n = 152

Der 2-S Bereich (83,683 - 152,62) enthält 149

Werte, entsprechend 98,03 %.

95. Percentile $\hat{=}$ 140 mm Hg

DBP: Mittelwert: 78,75 (79,830) mm Hg

SD : 12,77 (8,7468)

SEM : 1,0356 (0,7142)

n = 152

Der 2-S Bereich (53,21 - 104,285) enthält 150

Werte, entsprechend 98,68 %.

95. Percentile $\hat{=}$ 92 mm Hg

Mittelwerte der im Urin erfaßten Parameter:

14.) Osmolalität des Kinderurins:

Mittelwert: 462,107 (452,143) mosm/l

SD : 281,2125 (272,6758)

SEM : 25,5648 (24,9962)

n = 121

Der 2-S Bereich (100,318 - 1024,532) enthält
119 Werte, entsprechend 98,35 %

95. Percentile $\hat{=}$ 920 mosm/l

15.) Kaliumkonzentration im Urin:

Mittelwert: 60,769 (52,513) mval/l

SD : 45,65 (34,05)

SEM : 4,1502 (3,2)

n = 121

Der 2-S Bereich (-30,536 - 152,073) enthält 113
Werte, entsprechend 93,3 %

95. Percentile $\hat{=}$ 164 mval/l

16.) Kreatininkonzentration im Urin:

Mittelwert: 0,436 (0,401) mg/100 ml

SD : 0,3566 (0,2282)

SEM : 0,0324 (0,0208)

n = 121

Der 2-S Bereich (-0,277 - 1,149) enthält 119
Werte, entsprechend 98,33 %

95. Percentile $\hat{=}$ 0,970 mg/100 ml

17.) Prostaglandin E_2 -Konzentration im 24^h-Urin:

Mittelwert: 308,355 (281,557) pg/ml

SD : 211,6855 (177,1602)

SEM : 19,24 (16,5203)

n = 121 (115)

Der 2-S Bereich (-115,016 - 73,726) enthält
115 Werte, entsprechend 95,04 %

95. Percentile $\hat{=}$ 732,0 pg/ml

18.) Prostaglandin $F_{2\alpha}$ -Konzentration im Urin:

Mittelwert: 946,125 (747,063) pg/ml

SD : 838,9 (513,52)

SEM : 76,2626 (48,74)

n = 121 (111)

Der 2-S Bereich (731,654 - 2623,902) enthält
111 Werte, entsprechend 91,74 %

95. Percentile $\hat{=}$ 2927 pg/ml

19.) Natriumkonzentration im Urin:

Mittelwert: 57,025 (48,63) mval/l

SD : 51,59 (39,17)

SEM : 4,69 (3,67)

n = 121 (114)

Der 2-S Bereich enthält 114 Werte, entsprechend
94,21 %

95. Percentile $\hat{=}$ 167 mval/l

20.) Quotient: $PGF_{2\alpha}$ /mg Kreatinin:

Mittelwert: 2493,70

SD : 2051,2114

n = 115

95. Percentile $\hat{=}$ 5377,7 pg/ml x mg Krea

21.) Quotient: PGE_2 /mg Kreatinin:

Mittelwert: 993,112

SD : 716,17

n = 115

95. Percentile $\hat{=}$ 2629 pg/ml x mg Krea

22.) Quotient: Natrium/mg Kreatinin:

Mittelwert: 149,032

SD : 121,86

n = 127

95. Percentile $\hat{=}$ 394,734 mval/l x mg Krea

IV.2. Verlaufskontrollen

1.) Anstieg des Blutdruckes vom dritten Tag bis zum sechsten Monat:

SBP _{3.Tag} :	73,22 $\pm$ 7,92 mm Hg	n = 150
DBP _{3.Tag} :	43,03 $\pm$ 4,50 mm Hg	
SBP _{6.Monat} :	84,65 $\pm$ 8,52 mm Hg	n = 114
DBP _{6.Monat} :	50,00 $\pm$ 8,40 mm Hg	
SBP :	R = 6,585	p $\leq$ 0,001
DBP :	R = 9,280	p $\leq$ 0,001

Der Blutdruck vom dritten Tag postpartal steigt bis zum sechsten Monat hochsignifikant an.

2.) Anstieg des Blutdruckes in den einzelnen Unterkollektiven (Altersgruppen):

	SBP	n	DBP
9. - 10. Monat:	p 0,005	8	n.s.
8. - 9. Monat:	p 0,00095	37	p 0,0005
7. - 8. Monat:	p 0,00005	64	p 0,00005
6. - 7. Monat:	n.s.	4	p 0,05
3.Tag-6. Monat:	p 0,001	133	p 0,001

Der Blutdruck (SBP und DBP) steigt mit zunehmendem Alter kontinuierlich signifikant an. Es zeigt sich kein bestimmtes Alter, in dem der Druck überproportional steigt.

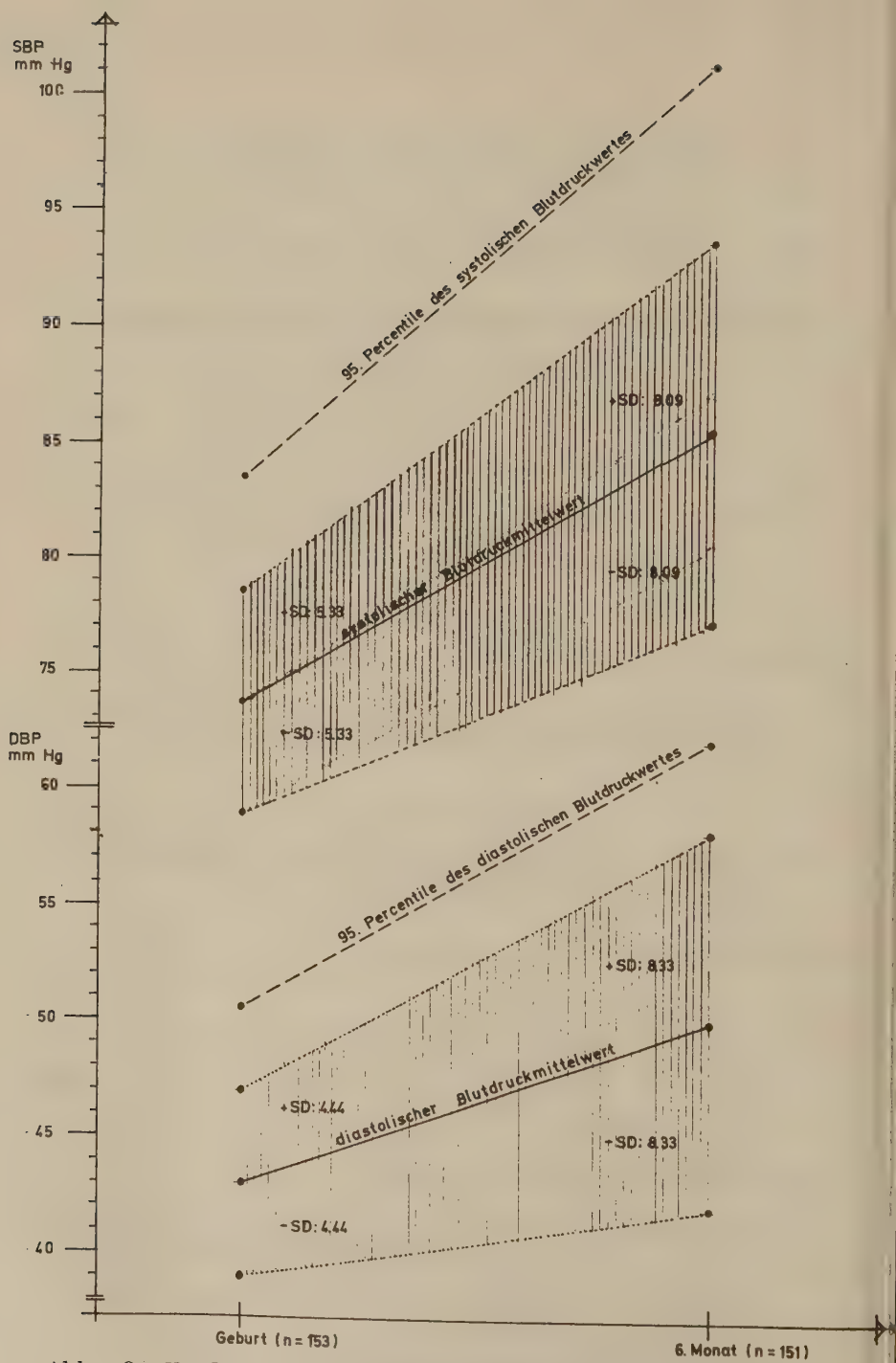


Abb. 3: Verlauf der Blutdruckmittelwerte und deren 95. Perzentile von der Geburt bis zum sechsten Mo

IV.3. Korrelationen

1.) Beziehung der mütterlichen Blutdruckwerte zu den kindlichen Druckwerten:

SBP _K : SBP _M	n = 152	R = 0,07923	n.s.
DBP _K : DBP _M	n = 152	R = 0,08201	n.s.

2.) Unterkollektiv Kinder von Müttern mit SBP 122 mm Hg, Korrelationen SBP/DBP mit:

a. Größe:	DBP	n = 40	R = -0,03	n.s.
	SBP	n = 40	R = 0,17882	n.s.

b. Gewicht:	DBP	n = 40	R = 0,11142	n.s.
	SBP	n = 40	R = 0,1393	n.s.

c. Urin-Osmolalität:

	DBP	n = 38	R = 0,099	n.s.
	SBP	n = 38	R = -0,1176	n.s.

d. Kreatininkonzentration im Urin:

	DBP	n = 40	R = -0,07407	n.s.
	SBP	n = 40	R = 0,05523	n.s.

e. Kaliumkonzentration im Urin:

	DBP	n = 38	R = 0,094	n.s.
	SBP	n = 38	R = 0,00809	n.s.

f. Natriumkonzentration im Urin:

	DBP	n = 38	R = -0,17428	n.s.
	SBP	n = 38	R = -0,1793	n.s.

g. F_{2α}-Konzentration im Urin:

	DBP	n = 40	R = 0,10159	n.s.
	SBP	n = 40	R = 0,1880	n.s.

h. E₂-Konzentration im Urin:

	DBP	n = 36	R = 0,29085	p ≤ 0,05
	SBP	n = 36	R = 0,27793	n.s.

i. F_{2α}/mg Kreatinin:

	DBP	n = 40	R = 0,1104	n.s.
	SBP	n = 40	R = 0,1054	n.s.

k. E₂/mg Kreatinin:

	SBP	n = 36	R = 0,1890	n.s.
--	-----	--------	------------	------

Kinder von Müttern mit einem (SBP > 122 mm Hg) über dem systolischen Mittelwert gelegenen Blutdruck haben keine signifikanten Korrelationen zum Restkollektiv, außer daß die E_2 -Konzentration im Urin signifikant mit dem DBP korreliert ($p \leq 0,05$). Die E_2 -Konzentration (Kollektiv: SBP > 122 mm Hg) beträgt:

$$358,33 \pm 184,96 \text{ pg/ml} \quad n = 36$$

Die E_2 -Konzentration im Gesamtkollektiv beträgt:

$$308,36 \pm 211,69 \text{ pg/ml} \quad n = 36$$

$$R = 136, \quad p \leq 0,001$$

Der DBP_K hier beträgt:

$$49,225 \pm 8,02 \text{ mm Hg} \quad n = 36$$

im Gesamtkollektiv:

$$50,08 \pm 8,43 \text{ mm Hg} \quad n = 36$$

$$R = 0,5624, \quad p \leq 0,001$$

3.) Unterkollektiv: Kinder von Müttern mit einem DBP ≥ 81 mm Hg.

Haben Kinder von Müttern mit einem höheren diastolischen Blutdruck als das Restkollektiv andere Beziehungen zu folgenden Parametern ?

a. Größe: DBP $n = 41$ $R = 0,079$ n.s.
SBP $n = 41$ $R = 0,06$ n.s.

b. Gewicht: DBP $n = 41$ $R = -0,07$ n.s.
SBP $n = 41$ $R = 0,07$ n.s.

c. Urin-Osmolalität:

DBP $n = 39$ $R = -0,1626$ n.s.

SBP $n = 39$ $R = -0,2840$ $p \leq 0,05$

d. Kreatininkonzentration im Urin:

DBP $n = 39$ $R = -0,2523$ n.s.

SBP $n = 39$ $R = -0,3708$ $p \leq 0,05$

e. Kaliumkonzentration im Urin:

DBP n = 39 R = -0,01 n.s.

SBP n = 39 R = -0,1897 n.s.

f. Natriumkonzentration im Urin:

DBP n = 39 R = -0,16 n.s.

SBP n = 39 R = -0,214 n.s.

g. F_{24} -Konzentration im Urin:

DBP n = 41 R = 0,0384 n.s.

SBP n = 41 R = -0,12 n.s.

h. E_2 -Konzentration im Urin:

DBP n = 36 R = 0,2268 $p \leq 0,05$

SBP n = 36 R = 0,1715 n.s.

Der DBP der Kinder aus dem "hypertensiven Kollektiv" ($DBP \geq 81$ mm Hg) korrelierte signifikant ($p \leq 0,05$) mit der E_2 -Urinkonzentration:

$$\bar{x} = 377,03 \pm 193,71 \text{ pg/ml} \quad n = 35$$

Die E_2 -Konzentration des Gesamtkollektives beträgt:

$$\bar{x} = 308,355 \pm 211,685 \text{ pg/ml}$$

Der DBP der Kinder aus dem hypertensiven Mutterkollektiv ($DBP \geq 81$ mm Hg) beträgt:

$$49,66 \pm 8,66 \text{ mm Hg} \quad n = 41$$

Der DBP der Kinder aus dem Gesamtkollektiv beträgt:

$$50,08 \pm 8,43 \text{ mm Hg}$$

Die Kinder aus dem hypertensiven Mutterkollektiv haben eine höhere PGE_2 -Ausscheidung und einen niedrigeren Blutdruck als das Gesamtkollektiv.

PGE_2 : R = 1,7868 $p \leq 0,001$ n = 120

DBP : R = 0,6577 $p \leq 0,001$ n = 150

Die Urinosmolalität korrelierte negativ signifikant mit dem SBP ($p \leq 0,05$):

R = -0,2840 n = 39

$$\bar{x} = 520,9 \pm 273,4 \text{ mosm/l,}$$

während die Urinosmolalität des Gesamtkollektivs beträgt: R = 1,1772 $p \leq 0,001$ n = 40

$$\bar{x} = 462,107 \pm 281,2125 \text{ mosm/l}$$

Der SBP_K der Kinder mit einer erhöhten Urin-
osmolalität (Kollektiv: Mütter mit $DBP \geq 81$ mm Hg)
beträgt:

$$84,27 \pm 8,15 \text{ mm Hg} \quad n = 41$$

der SBP_K des Gesamtkollektives beträgt:

$$85,22 \pm 8,64 \text{ mm Hg} \quad n = 151$$

$$R = 0,6467 \quad p \leq 0,001 \quad n = 41$$

Der Natrium/mg Kreatinin-Quotient zeigt eine
bedeutsame Beziehung zum SBP_K (Kollektiv: Mütter
mit $DBP \geq 81$ mm Hg):

$$R = -0,3708 \quad p \leq 0,05 \quad n = 39$$

Der Na^+ /Kreat-Quotient (Kollektiv: Mütter mit
 $DBP \geq 81$ mm Hg) beträgt:

$$163,266 \pm 103,34 \text{ mval/l x mg Kreat}$$

Für das Restkollektiv wurde ermittelt:

$$149,032 \pm 121,86 \text{ mval/l x mg Kreat}$$

$$R = 0,7075 \quad p \leq 0,001 \quad n = 39$$

Der SBP_K war niedriger auf dem Signifikanzniveau
 $p \leq 0,001$.

4.) Vergleich der biochemischen Parameter mit den Blutdruckwerten der Kinder:

E_2	:	SBP	$n = 123$	$R = -0,3349$	$p \leq 0,01$
	:	DBP	$n = 123$	$R = -0,3374$	$p \leq 0,01$
F_2	:	SBP	$n = 123$	$R = -0,3367$	$p \leq 0,01$
	:	DBP	$n = 123$	$R = -0,3432$	$p \leq 0,01$
Na^+	:	SBP	$n = 123$	$R = 0,3274$	$p \leq 0,01$
	:	DBP	$n = 123$	$R = 0,2857$	$p \leq 0,01$
K^+	:	SBP	$n = 123$	$R = 0,1673$	grenzwertig $p \leq 0,05$
	:	DBP	$n = 123$	$R = 0,0944$	$p \leq 0,01$

Kreat. :	SBP	n = 123	R = 0,5204	p ≤ 0,01
	DBP	n = 123	R = 0,5330	p ≤ 0,01
Osmol. :	SBP	n = 123	R = -0,3890	p ≤ 0,01
	DBP	n = 123	R = -0,3923	p ≤ 0,01

Steht das Körpergewicht (kg) in einem signifikanten Verhältnis zum Blutdruck (Kind-Kind-Beziehung) ?

SBP _K	n = 152	R = 0,2836	p ≤ 0,001
DBP _K	n = 152	R = 0,1758	p ≤ 0,005

Korrelation des Blutdruckes zur Körpergröße (cm):

SBP _K	n = 152	R = 0,15138	n.s.
DBP _K	n = 152	R = 0,001	n.s.

5.) Haben Kinder mit der höchsten Prostaglandinkonzentration im Urin (E₂) andere Blutdruckwerte als der Rest der Kinder ?

95. Percentile für PGE₂: 732,00 pg/ml

Kinder mit einer PGE₂-Ausscheidung im Urin oberhalb der 95. Percentile haben einen mittleren:

SBP :	85,0 mm Hg ± 5,7271	n = 6
DBP :	51,5 mm Hg ± 6,7750	

Der mittlere Blutdruck für das Restkollektiv beträgt:

SBP :	84,65 mm Hg ± 8,52	n = 121
DBP :	49,5 mm Hg ± 8,43	
SBP :	R = 0,1421	n.s.
DBP :	R = 0,6969	p ≤ 0,001

Kinder mit einer PGE₂-Ausscheidung oberhalb der 95. Percentile haben einen signifikant höheren DBP als das Restkollektiv.

Haben Kinder mit erhöhter F_{2x} -Konzentration einen anderen Blutdruck als das Restkollektiv ?

95. Percentile: 2927 pg/ml

Kinder mit einer PGF_{2x} -Ausscheidung oberhalb der 95. Percentile haben einen mittleren:

SBP : 86,17 mm Hg $\pm$ 5,564 n = 6

DBP : 52,0 mm Hg $\pm$ 9,06

Der mittlere Blutdruck für das Restkollektiv beträgt:

SBP : 84,65 mm Hg $\pm$ 8,52 n = 121

DBP : 49,5 mm Hg $\pm$ 8,43

Der SBP ist signifikant ($p \leq 0,001$) höher und auch der DBP ist signifikant erhöht.

SBP : R = 0,6336 $p \leq 0,001$

DBP : R = 0,6614 $p \leq 0,001$

Wie verhält sich der Blutdruck des Kindes zu einer Na^+ -Konzentration oberhalb der 95.

Percentile ?

95. Percentile: 167 mval/l

Kinder mit einer Natriumausscheidung oberhalb der 95. Percentile haben einen mittleren:

SBP : 84,83 mm Hg $\pm$ 8,2321 n = 6

DBP : 47,33 mm Hg $\pm$ 5,086

Der mittlere Blutdruck des Restkollektivs beträgt:

SBP : 84,64 mm Hg $\pm$ 8,52 n = 121

DBP : 49,50 mm Hg $\pm$ 8,43

Kinder mit einer erhöhten Natriumausscheidung im Urin haben einen signifikant niedrigeren Blutdruck als das Restkollektiv (DBP).

SBP : R = 0,0551 n.s.

DBP : R = 0,9806 $p \leq 0,001$

Wie verhält sich die Kaliumkonzentration im
Urin oberhalb der 95. Percentile zu dem Blut-
druck der Kinder ?

95. Percentile : 164 mval/l

Kinder mit einer Kaliumexkretion oberhalb der
95. Percentile haben einen mittleren:

SBP : 86,33 mm Hg $\pm$ 8,214 n = 6

DBP : 55,50 mm Hg $\pm$ 7,503

Der mittlere Blutdruck des Restkollektives beträgt:

SBP : 84,64 mm Hg $\pm$ 8,52 n = 121

DBP : 49,50 mm Hg $\pm$ 8,43

Kinder mit einer Kaliumexkretion oberhalb der
95. Percentile haben einen höheren systolischen
und deutlich höheren diastolischen Blutdruck.

SBP : R = 0,5029 p 0,001

DBP : R = 1,90 p 0,001

Haben Kinder mit einer erhöhten Kreatinin-
Konzentration oberhalb der 95. Percentile
einen anderen Blutdruck als das Restkollektiv ?

95. Percentile : 0,970 mg/100 ml

Kinder mit einer erhöhten Kreatinin-Konzentration
oberhalb der 95. Percentile haben einen mittleren:

SBP : 82,0 mm Hg $\pm$ 2,549 n = 5

DBP : 44,6 mm Hg $\pm$ 6,542

Kinder mit einer erhöhten Kreatinin-Konzentration
im Urin haben einen niedrigeren durchschnittlichen
Blutdruck sowohl systolisch als auch diastolisch.

SBP : R = 1,9701 p $\leq$ 0,001

DBP : R = 1,621 p $\leq$ 0,001

Haben Kinder mit einer Urin-Osmolalität oberhalb der 95. Percentile einen anderen Blutdruck als das Restkollektiv ?

95. Percentile : ~ 920 mosm/l

Kinder mit einer Urin-Osmolalität oberhalb der 95. Percentile haben einen mittleren:

SBP : 82,14 mm Hg $\pm$ 6,543 n = 7

DBP : 53,42 mm Hg $\pm$ 3,952

Der mittlere Blutdruck des Restkollektivs beträgt:

SBP : 84,64 mm Hg $\pm$ 8,52

DBP : 49,50 mm Hg $\pm$ 8,43

Kinder mit einer Osmolalität oberhalb der 95. Percentile haben einen deutlich geringeren SBP und einen signifikant höheren DBP als das Restkollektiv.

SBP : R = 0,988 p $\leq$ 0,001

DBP : R = 2,336 p $\leq$ 0,001

Haben Kinder mit einem PGE_2 /mg Kreatinin-Quotienten oberhalb der 95. Percentile einen anderen Blutdruck als das Restkollektiv ?

95. Percentile : 2629 pg/mg

Kinder mit einem PGE_2 /mg Kreatinin-Quotienten oberhalb der 95. Percentile haben einen mittleren:

SBP : 89,80 mm Hg $\pm$ 13,66 n = 6

DBP : 53,30 mm Hg $\pm$ 10,56

Der mittlere Blutdruck des Restkollektivs beträgt:

SBP : 84,60 mm Hg $\pm$ 8,52 n = 121

DBP : 49,50 mm Hg $\pm$ 8,43

Kinder mit einem PGE_2 /mg Kreatinin-Quotienten oberhalb der 95. Percentile haben signifikant höhere SBP und DBP als das Restkollektiv.

SBP : R = 0,9285 p $\leq$ 0,001

DBP : R = 0,8676 p $\leq$ 0,001

Haben Kinder mit einem $\text{PGF}_{2\alpha}/\text{mg}$ Kreatinin-Quotienten oberhalb der 95. Percentile einen unterschiedlichen Blutdruck vom Restkollektiv ?

95. Percentile : 5377,7 pg/mg

Kinder mit einem $\text{PGF}_{2\alpha}/\text{mg}$ Kreatinin-Quotienten oberhalb der 95. Percentile haben einen mittleren:

SBP : 86,28 mm Hg $\pm$ 5,219 n = 7

DBP : 45,70 mm Hg $\pm$ 6,343

Der mittlere Blutdruck des Restkollektivs beträgt:

SBP : 84,60 mm Hg

DBP : 49,50 mm Hg

Der Druck der Kinder mit einem $\text{PGF}_{2\alpha}/\text{mg}$ Kreatinin-Quotienten oberhalb der 95. Percentile ist signifikant verschieden von den Blutdruckwerten des Restkollektivs. Der systolische Druck ist signifikant höher, der diastolische Druck ist signifikant niedriger.

SBP : R = 0,7924 $p \leq 0,001$

DBP : R = 1,52 $p \leq 0,001$

IV.4. Zusammenfassung der Ergebnisse

- 1.) Es nahmen mehr Knaben als Mädchen an der Untersuchung teil (σ : $n = 78$, φ : $n = 73$)
- 2.) Der SBP der Knaben war $85,69 \pm 8,953$ mm Hg, der SBP der Mädchen war $83,82 \pm 8,550$ mm Hg, der DBP der Knaben war $50,96 \pm 6,104$ mm Hg, der DBP der Mädchen war $49,85 \pm 8,84$ mm Hg. Knaben haben einen tendenziell höheren Blutdruck als Mädchen.
- 3.) Knaben haben ein höheres Gewicht ($8,906 \pm 622,8$ gram) als Mädchen ($8,043 \pm 923$ gram).
- 4.) Knaben sind größer ($71,92 \pm 2,76$ cm) als Mädchen ($70,12 \pm 2,79$ cm). Der höhere Blutdruck der Knaben kann durch einen höheren Körpermassenindex erklärt werden.
- 5.) Die Ernährung erfolgt überwiegend industriell, d.h. es werden zu 76,8 % rein industriell hergestellte Nahrungsmittel verwendet, wobei Glücksklee durch die niedrigste Natriumkonzentration in seinen Gerichten auffällt; zu 21,9 % stellt die Mutter zusätzlich zur industriellen Kost Breie her, während nur 1,3 % ihre Kleinkinder ausschließlich mit selbst zubereiteter Nahrung ernährten.

- 6.) Der SBP und DBP steigen vom 6. bis zum 10. Monat graduell, z.T. signifikant, an. Ein Blutdrucksprung in irgendeinem Monat ist bisher nicht feststellbar, wie er vielleicht bei der Umstellung von salzarmer Babykost auf salzreichere Kost zu erwarten wäre.
- 7.) Der mittlere Blutdruck der Mütter beträgt $118,15 \pm 17,23$ / $78,75 \pm 12,77$ mm Hg. Es zeigt sich keine signifikante Beziehung zum Blutdruck der Kinder (SBP: $R = 0,079$; DBP: $R = 0,082$; n.s.).
- 8.) Bei Kindern, deren Mütter einen tendenziell höheren Blutdruck haben, lassen sich keine signifikanten Unterschiede zu Kindern von Müttern mit eher niedrigeren Drucken nachweisen, außer daß der DBP des Kindes aus dem Unterkollektiv der Mütter mit einem SBP > 122 mm Hg signifikant mit der E_2 -Konzentration ($358,25 \pm 185,0$) ($n = 36$) im Urin, nicht jedoch mit dem E_2 /mg Kreatinin-Quotienten korrelierte ($R = 0,2908$; $p \leq 0,015$). Aus dem Unterkollektiv der Mütter mit einem DBP ≥ 81 mm Hg hatten deren Kinder ebenfalls eine signifikante Beziehung des DBP_K zur E_2 -Konzentration im Urin ($R = 0,2268$; $p = 0,05$).
- Es ergab sich eine signifikante Beziehung des SBP_K zur Osmolalität ($R = -0,2840$; $p \leq 0,05$) und des Natrium/mg Kreatinin-Quotienten zum SBP des Kindes ($R = -0,3708$; $p \leq 0,05$).

Die PGE_2 -Konzentration im Urin der Kinder aus dem Kollektiv der Mütter mit einem SBP > 122 mm Hg und einem DBP ≥ 81 mm Hg war signifikant höher als die PGE_2 -Konzentration im Urin des Restkollektives.

Für die Urinosmolalität zeigte sich eine negativ signifikante Beziehung zum SBP aus dem Mutterkollektiv mit DBP ≥ 81 mm Hg. Die Urinosmolalität beträgt für dieses Kollektiv $590,9 \pm 273,4$ mosm/l, für das Restkollektiv $462,107 \pm 281,0$ mosm/l.

Der SBP Kind (von Müttern DBP ≥ 81 mm Hg) zeigte eine negativ signifikante Korrelation zum Natrium/Kreatinin-Quotienten ($R = -0,3708$; $p \leq 0,05$). Der Na/Kreatinin-Quotient für dieses Kollektiv beträgt:

$$163,28 \pm 103,32 \text{ mval/l x mg Kreat.}$$
$$n = 39$$

Der Na/Kreatinin-Quotient für das Restkollektiv beträgt:

$$149,032 \pm 121,86 \text{ mval/l x mg Kreat.}$$
$$n = 127$$

- 9.) Kinder von Müttern mit einem tendenziell höheren Blutdruck (SBP > 122 mm Hg ; DBP ≥ 81 mm Hg) haben eine höhere PGE_2 -Konzentration im Urin, und Kinder mit einer PGE_2 -Ausscheidung oberhalb der 95. Percentile haben einen signifikant höheren DBP als das Restkollektiv ($R = 0,6969$; $p \leq 0,001$).
- 10.) Zwischen der Kaliumkonzentration im Urin und dem SBP der Kinder ergab sich eine schwach signifikante positive Korrelation ($R = 0,1673$; $p \leq 0,05$).

- 11.) Für das Körpergewicht ergab sich eine stärkere positive Korrelation zum SBP als zum DBP, beide jedoch hoch signifikant.
- 12.) Keine signifikante Beziehung konnte zwischen Blutdruck und Körpergröße gefunden werden.
- 13.) Kinder mit einer PGE_2 -Ausscheidung oberhalb der 95. Percentile im Urin haben einen signifikant höheren DBP als das Restkollektiv ($R = 0,6969$; $p \leq 0,001$).
- 14.) Kinder mit einer $\text{F}_{2\omega}$ -Konzentration im Urin oberhalb der 95. Percentile haben einen signifikant höheren DBP und SBP als das Restkollektiv (SBP: $R = 0,6336$; $p \leq 0,001$; DBP: $R = 0,6614$, $p \leq 0,001$).
- 15.) Kinder mit einer Na^+ -Ausscheidung oberhalb der 95. Percentile haben einen signifikant niedrigeren DBP ($R = 0,9806$, $p \leq 0,001$) als das Restkollektiv.
- 16.) Kinder mit einer K^+ -Konzentration im Urin oberhalb der 95. Percentile haben einen höheren SBP ($R = 0,5029$, $p \leq 0,001$) und einen viel höheren DBP ($R = 1,9$, $p \leq 0,001$).
- 17.) Kinder mit einer Kreatininkonzentration oberhalb der 95. Percentile haben einen signifikant niedrigeren SBP ($R = 1,97$, $p \leq 0,001$) und signifikant niedrigeren DBP ($R = 1,62$, $p \leq 0,001$).

- 18.) Kinder mit einer Urinosmolalität oberhalb der 95. Percentile haben einen signifikant geringeren SBP ($R = 0,98$, $p \leq 0,001$) und einen signifikant höheren DBP ($R = 2,34$, $p \leq 0,001$) als das Restkollektiv.
- 19.) Kinder mit einem PGE_2 /mg Kreatinin-Quotienten oberhalb der 95. Percentile haben einen signifikant höheren SBP ($R = 0,9285$, $p \leq 0,001$) und signifikant höheren DBP ($R = 0,8676$, $p \leq 0,001$) als das Restkollektiv.
- 20.) Kinder mit einer $PGF_{2\alpha}$ /mg Kreatinin-Konzentration im Urin haben einen signifikant höheren SBP ($R = 0,7924$, $p \leq 0,001$) und einen signifikant niedrigeren DBP ($R = 1,52$, $p \leq 0,001$).

v. Diskussion

V.1. Essentielle Hypertonie

Nach Pickering (201) ist die essentielle Hypertonie eine qualitative Abweichung von der Norm, die durch multifaktorielle Vererbung erworben und durch Umweltfaktoren modifiziert wird.

Nach Page (193) ist die essentielle Hypertonie eine Störung der cardiovasculären Regulation, die auf einem veränderten Zusammenspiel eines Faktorenmosaiks beruht.

Tatsache ist, daß die essentielle Hypertonie über 90 % aller Hypertoniefälle im Erwachsenenalter ausmacht (20). Als gesichert auf die Entstehung und den Verlauf einer essentiellen Hypertonie kann eine Kombination aus vier Komponenten bezeichnet werden:

- 1.) Genetische Komponente (10, 23, 56, 110, 117, 140, 183)
- 2.) Salzaufnahme (24, 40, 50, 51, 83, 122, 135, 147, 175, 215, 219)
- 3.) Übergewicht (26, 27, 38, 77, 81, 100, 112, 176, 183, 209)
- 4.) Δ Streß (39, 60, 71, 95, 120)

Streß führt über eine Sympathikusreizung zu erhöhtem Noradrenalin Spiegel im Blut und damit zu einem Minutenvolumenhochdruck (1, 39, 105). Der Minutenvolumenhochdruck wird von einigen Untersuchern als einleitende grundlegende hämodynamische Abweichung von der Norm verstanden, die einen Anpassungsprozeß an den

höheren Druckwert einleitet, womit der höhere Druck als "Normal"-Druck festgeschrieben wird (39). Übergewicht führt zu einer Verlängerung der Gesamtgefäßstrecke und damit zu einem höheren peripheren Widerstand, während erhöhte Salzaufnahme zunächst zu einer Erhöhung des intravasalen Volumens führt und so die Gefäßwiderstandsverhältnisse modifiziert werden, z.B. Bayliss Effekt.

V.2. Gefäßwiderstandsverhältnisse bei Hochdruck

V.2.1. Essentieller Hochdruck

Bei essentiellem Hochdruck ist der periphere Widerstand variabel (zuerst erniedrigt, später erhöht, erniedrigt oder normal) (28).

Bei konstantem peripheren Widerstand, Herzminutenvolumen und mittlerem Blutdruck verursacht eine verminderte Dehnbarkeit der großen Arterien eine Umverteilung des systolischen und diastolischen Abflusses aus dem arteriellen System, wobei der systolische Blutdruck erhöht und der diastolische erniedrigt wird (28).

V.2.2. Isolierte systolische Hypertonie - Altershochdruck

Bei der isolierten systolischen Hypertonie geht eine Blutarucksenkung bei alten Menschen mit einer Schlag-

volumenreduktion einher, die dazu führen kann, daß störende Nebenwirkungen auftreten können, wie z.B. Angina pectoris oder cerebrale Erscheinungen. Durch die Drucksenkung sollen die erhöhten Blutdruckschwankungen auf Grund der verminderten Gefäßcompliance ausgeglichen werden. Die systolische Hypertonie kann als Folge der Arteriosklerose gedeutet werden, während der essentielle Hochdruck zum Teil auf Gefäßkonstriktion und Erhöhung des peripheren Widerstandes zurückzuführen ist. Sie stellen also zwei verschiedene Krankheitsbilder dar (214).

V.2.3. Grenzwert hypertension

Dieser Ausdruck stammt von Conway (46) und bezieht sich auf Patienten, deren diastolischer Blutdruck um 90 mm Hg oszillierte. Die Grenzwerthypertonie wird als Vorläufer der essentiellen Hypertonie betrachtet. Übergang in eine manifeste Hypertonie findet man bei bis zu 32 % der Grenzwerthypertoniker (113).

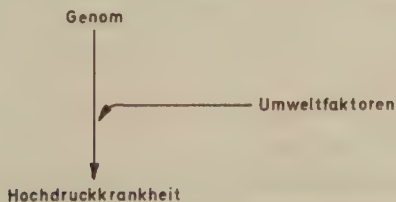


Abb. 4: Addition von genetischer Disposition und Umweltfaktoren führt zur Hochdruckkrankheit; aus Weber, Scherer: Genetische Disposition als erster Schritt der Hochdruckentstehung in: Ver. Dtsch. Ges. f. Innere Med., Bd. 86, 1980 (255).

Schon leichter Hochdruck vermehrt das Auftreten von Komplikationen wie Myokardinfarkt und Coronarerkrankungen.

V.2.4. K o m p l i k a t i o n e n

Komplikationen der Hypertonie sind: Linksherzhypertrophie, Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Myokardinfarkt, Nephrosklerose, maligne Hypertonie, Retinopathie Grad 1 - 4 u.a. (197).

V.2.5. O r g a n s c h ä d e n d u r c h H o c h d r u c k

Früher wurde ausschließlich die physikalische Wirkung des erhöhten Blutdrucks als ursächlich angesehen, um die Hauptmerkmale der Organschäden bei der essentiellen Hypertonie zu erklären. Heute sucht man nach Beteiligung von anderen Faktoren.

1.) Gehirn:

Die Framingham-Studie zeigt ein direktes Mitwirken des Blutdruckes bei cerebralen Infarkten auf.

Der hämorrhagische Schlaganfall ist charakteristisch für ein hypertensives Gehirn. Pickering (202) lieferte Beweise für die Entstehung kleiner Aneurysmen als anatomische Grundlage der intracerebralen Blutungen beim hypertensiven Patienten.

Bei länger bestehendem hohem Blutdruck treten pathologische Veränderungen an den Hirnarterien auf, die als Anpassungsreaktionen zu verstehen sind. Es verdicken sich die Arteriolenwände mit der möglichen Komplikation von Stenosebildungen. Die Blutdruckautoregulation wird auf ein höheres Druckniveau verlagert, so daß hohe systolische und diastolische Drucke notwendig werden (289).

2.) Herz:

Herzhypertrophien weisen 75 % der Patienten mit Hochdruck auf, wobei der Grad der Hypertrophie nicht unbedingt mit dem Grad (206) des Hochdrucks zusammenhängt. Im Myokard steigt der Hydroxyprolingehalt an als Zeichen für vermehrtes fibröses (214) Gewebe, das einen Elastizitätsverlust verursacht.

Nach der Framingham-Studie entwickelt sich eine Herzinsuffizienz bei Hypertonikern sechsmal häufiger als bei Normotonikern (215).

V.2.6. Todesursachen

Als Todesursachen sind am häufigsten hypertonie-assoziiert: Herzinsuffizienz, Urämie, cerebrale Durchblutungsstörungen, Infarkt und Aneurysma-ruptur.

Nach der Perera-Studie war die durchschnittliche Lebenserwartung der unbehandelten Hypertoniker 20 Jahre. 3/4 dieser Zeit entfielen auf die unkomplizierte Phase der essentiellen Hypertonie (197).

V.2.7. V e r l a u f

Der Verlauf der essentiellen Hypertonie in den leichteren bis mittleren schweren Graden ist uneinheitlich. Einheitlich ist der Verlauf der malignen Hypertonie ohne Behandlung. Nach Schottstaedt und Sokolow 1953 (215) lag die durchschnittliche Überlebensrate bei 8,⁴ Monaten. Diese Angaben dürften jedoch bei moderner antihypertensiver Therapie sowie gegebenenfalls Einsatz der Hämodialyse heute nicht mehr zutreffen. Als Todesursache war damals die rasch fortschreitende Niereninsuffizienz am häufigsten, gefolgt von hämorrhagischem Schlaganfall (218). Die Entwicklung von lebensbedrohenden Komplikationen wird zumindest tendenziell durch die antihypertensive Therapie gebremst (225, 255).

V.2.8. T h e r a p i e

Die antihypertensive Therapie beeinflusst den Verlauf der essentiellen Hypertonie (255). Die Therapie ist abhängig von der Schwere des Hochdrucks, der Wirksamkeit der Medikamente und den Nebenwirkungen der Langzeitbehandlung. Gebräuchliche Antihypertensiva reduzieren die Komplikationen bei mittlerer und schwerer Hypertonie (255).

Die Häufigkeit des Auftretens einer Niereninsuffizienz und/oder von Cerebralinfarkten wird vermindert. Die Herzinfarkthäufigkeit wird nach neueren Studien durch Verwendung lipidneutraler RR-Senker tendenziell reduziert (255).

Die Veterans Administrations study (247) zeigte, daß unter guter antihypertensiver Behandlung der Schutz vor Hochdruckkomplikationen proportional zur Höhe der Blutdrucksenkung war.

Im Falle der "leichten" Hypertonie ($DBP > 104$ mm Hg) waren die Ergebnisse zweifelhafter. Held, Scherer und Weber (255) meinen zu dem Problem der Behandlung der Grenzwerthypertonie, daß sich die Kenntnis des gravierenden Risikocharakters langfristig erhöhten Blutdruckes so durchgesetzt hat, daß man eine zur manifesten Hypertonie grundsätzlich unterschiedliche Diagnostik und Therapie nicht erwarten könne.

Ebenso haben Grenzwerthypertoniker eine statistisch verkürzte Lebenserwartung (255) und der Manifestationsgrad einer Hypertonie aus vorhergegangener Grenzwerthypertonie ($SBP\ 140 - 159$ mm Hg; $DBP\ 90 - 94$ mm Hg) schwankt in der Literatur zwischen 10 - 35 %.

Da eine erhöhte Mortalität auch schon für den Grenzwerthypertoniker erwiesen ist (255), sollte der präventive Effekt durch Senkung des erhöhten Druckes so früh wie möglich erreicht werden, d.h. bei erhöhten Druckwerten auch schon im Kindes- und Kleinkindesalter; besonders, da neuere Studien zeigten (157), daß es sich bei erhöhtem Druck im Kleinkindesalter durchaus auch um den Beginn einer manifesten Hypertonie handeln kann.

V.3. Häufigkeit der essentiellen Hypertonie der pädiatrischen - und Heranwachsendenpopulation

Nach einer konservativen Schätzung für die pädiatrische- und Heranwachsendenpopulation wurde essentielle Hypertonie mit der Frequenz von 1 - 10 % angegeben (157).

V.3.1. Bisherige diagnostische und therapeutische Erkenntnisse

Nach den bisherigen Erkenntnissen hält z.B. Loggie es nicht für nötig, bei allen Kindern mit Hochdruck ein maximales Diagnostikprogramm incl. Radioisotopenuntersuchung durchzuführen. Der Wendepunkt liegt nach ihrer Einschätzung bei einem Alter von 10 Jahren. Bei Kindern, die jünger sind als 10 Jahre, ist mit abnehmendem Alter eine zunehmende Frequenz an sekundären Hypertonien möglich, so daß nur bei diesen jüngeren mit den relativ höchsten Druckwerten ein maximales diagnostisches Programm zur Suche nach einer sekundären Hypertonie durchgeführt werden sollte (153, 154, 155, 156, 158).

V.3.2. Grenzwerthypertonie bei Kindern und Jugendlichen

Ähnlich wichtig ist es, Kinder und Jugendliche mit einer Grenzwerthypertonie ausfindig zu machen, da sie mit einem höheren Risiko, später eine manifeste Hypertonie zu entwickeln, behaftet sind (251).

Es gibt verschiedene Ansätze, Charakteristika dieser Grenzwerthypertoniker zu suchen. Zinner e.a. (270) nahmen an, daß eine niedrige Kaliumkonzentration im Urin ein biochemischer Hinweis für spätere Entwicklung eines Hochdruckes sein könnte.

Diesen Untersuchungen fehlt jedoch die Verifizierung durch Langzeituntersuchungen an einer großen Population. Nach Londe (156) und Mitarbeitern scheint es zwei Hauptfaktoren zu geben, nach denen Patienten unterschieden werden können, deren Blutdruck während einer Folgestudie von acht Jahren hoch blieb.

Zum ersten erscheint eine positive Familienanamnese wichtig. Mindestens ein Mitglied aus der Elterngeneration war mit einem Hochdruck behaftet (44 % der Fälle gegenüber 18 % der Fälle, die einen vorübergehenden Hochdruck hatten) und zum zweiten bestand eine positive Korrelation zum Körpergewicht der Patienten (53 % der Kinder, die hypertensiv blieben, waren übergewichtig gegenüber 14 %, die hypertensiv blieben, ohne übergewichtig zu sein).

Das Vorkommen von Adipositas oder Hypertonie in der Familie war statistisch ähnlich bei Patienten mit persistierendem systolischen oder diastolischen Hochdruck (156). Heyden e.a. (100) kamen zu dem Schluß, daß eine Gewichtsveränderung der entscheidende Faktor sei, der bestimmt, ob ein labiler Hochdruck in eine manifeste Hypertonie übergehe oder nicht. Sie empfehlen daher an erster Stelle

einer Hypertoniebehandlung eine Gewichtsreduktion auf Normalgewicht. Für die Gewichtsreduzierung gilt ähnlich wie für die Salzrestriktion (hoher Salzverzehr verursacht in genetisch prädisponierten Menschen Hochdruck (239)), daß eine Änderung der Lebensweise, die gefordert wird, oft nur unter starkem Leidensdruck zu erreichen ist, der dem Hypertoniker zumindest in den Frühstadien abgeht.

V.3.3. P h ä n o m e n d e s " T r a c k i n g "

Nach Zinner (268) haben Kinder, deren Blutdruck im oberen Normbereich liegt, die Tendenz, diese Position über Jahre hinweg beizubehalten (tracking). Die Stabilität der Ausprägung von Risikofaktoren schafft eine Voraussetzung für präventivmedizinisches Vorgehen. Diese Risikofaktoren machen sich zum Teil früh bemerkbar und bleiben über Jahre hinweg stabil. Es erscheint deshalb wichtig, möglichst viele Risikofaktoren früh zu erkennen und zu beseitigen.

V.3.4. R i s i k o f a k t o r e n

An Risikofaktoren, die einen Hochdruck auslösen, wurden nahezu (251) sämtliche Errungenschaften der modernen Zivilisation angeschuldigt (215): Das Wohnen in streßreicher Umgebung (14), gekennzeichnet durch einen niedrigen sozioökonomischen Status, hohe Morbidität und viele gescheiterte Ehen (52), die Wohndichte wurde am Beispiel von städtisch oder ländlich lebenden Zulus und an Pazifikinsulanern untersucht (positive Korrelation der Wohndichte zum Blutdruck und Puls). In iso-

lierten Kulturkreisen (262) (Pazifikinsulanern) wurde kaum Vorkommen von Hypertonie gefunden. Die ländlich lebenden Zulus hatten eine geringere Hypertonierate. Nach Page (193) ist der erhöhte Blutdruck generell eine Folge der Zivilisation und (166) Akkulturation. Ein Blutdruckanstieg im Alter fehlt bei Leuten aus isolierten Kulturkreisen (wahrscheinlich niedriger Kochsalzkonsum), in denen Traditionen wichtiger sind als Veränderungen. Je traditionsbewußter, fern von Veränderungen gelebt wird, desto seltener ist das Vorkommen eines Hochdrucks (112, 146, 151).

Copp/Rose untersuchten den Einfluß des Berufes und fanden, daß bei Fluglotsen, eine mit starker Anspannung einhergehende Tätigkeit, eine vierfach erhöhte Rate an Hochdruckinzidenz herrscht (39).

Miasnikov fand eine deutlich erhöhte Rate von Hypertonikern (177) unter Menschen, die lange arbeitslos waren oder sind.

Nach Friedmann (71) und Bennett ist Angst und Depression mit Hypertonie verbunden. Lärmbelastung über längere Zeit ist möglicherweise hypertoniiefördernd (60).

Obwohl in all diesen Situationen der Blutdruck akut ansteigt, fehlt bisher der Hinweis, daß Streß allein zur Ausbildung einer dauerhaften Hypertonie ausreicht.

Ebenso ist die Ernährung ein wichtiger Faktor in der Entstehung des Hochdrucks. In dieser Studie wird zwischen industriell und selbst gefertigter Nahrung unterschieden. Die industriell angefertigte

Säuglingsnahrung ist salzärmer (57). Die von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) empfohlene Natriumzufuhr (100 - 300 mg) wird zum Teil mit industriell gefertigter Nahrung eingehalten (z.B. Glücksklee), bei Zufütterung von selbst angefertigter Beikost zum Teil erheblich überschritten (219).

Tabelle 4: Vergleich der NaCl-Konzentration in vergleichbaren Gerichten verschiedener Hersteller (147).

		NaCl mg %	KCl
Alete	Geflügel in Karotten und Reis	229	131
Gerber	Hühnchen in Karotten	212	86
Glücksklee	Hühnchen in Gemüse-reis	27	48
Hipp	Hühnchen in zartem Gemüse	280	208

Nach Londe (156) gibt es unter hypertensiven Kindern mehr Übergewichtige und bei Adipösen ist die Wahrscheinlichkeit, einen Hochdruck zu entwickeln, größer.

Umgekehrt ergibt sich bei einer Gewichtsabnahme in 75 % der Fälle (176) einen Blutdruckabfall, systolisch als auch diastolisch. Pro Kilogramm Gewichtszunahme wurde eine Erhöhung (6) des Blutdruckes um 0,63 mm Hg beobachtet (77).

Jedoch sind nicht nur das Körpergewicht oder der Körpermassenindex die Determinanten eines Blutdruckanstieges, sondern von wichtiger Bedeutung ist die Interaktion der vasoaktiven Substanzen, von denen die Prostaglandine in letzter Zeit spezielle Aufmerksamkeit erfahren haben (10).

VI. P r o s t a g l a n d i n e

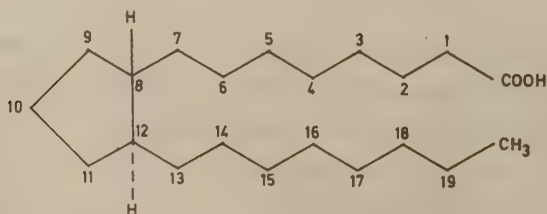
Wenige Substanzen finden zur Zeit ein so breites Interesse wie die Prostaglandine. Sie sind seit 1930 bekannt, jedoch Isolierung, Charakterisierung und Synthese gelangen erst in den 50er und 60er Jahren.

PG's kommen in allen kernhaltigen Zellen, in jedem Gewebe und jeder Körperflüssigkeit vor. Ihr Wirkungsspektrum betrifft alle biologischen Funktionen (63, 80, 129). Nach der kristallinen Darstellung dank Sjövall und Bergström (18) 1957 entdeckten Bergström und Samuelsson 1968 die Struktur der PG's (18) als eine C-20 ungesättigte Carbonsäure mit einem Cyclopentanring. Die Verwandtschaft von PGE₂ aus Arachidonsäure wurde 1964 von v. Dorp und Bergström bestätigt (18, 55).

VI.1. C h e m i e

Prostaglandine können als Analoge der hypothetischen Prostansäure betrachtet werden.

Abb. 5: Prostansäure (C-20 Fettsäure)



Die PG's werden in verschiedene Hauptgruppen eingeteilt: E, F, A, B, C und D, unterschieden durch die Substituenten des Cyclopentanringes. Die Hauptgruppen werden durch die Anzahl der Doppelbindungen in den Seitenketten mit 1, 2 oder 3 bezeichnet. (Abkömmlinge der 8-, 11-, 14- Eicösatriensäure bezeichnet man mit 1, von der 5-, 8-, 11-, 14- Eicosatetriensäure 2 und Abkömmlinge der 5-, 8-, 11-, 14-, 17- Eicosapentaensäure 3.)

D-, E- und F- Prostaglandine bezeichnet man als primäre PG's.

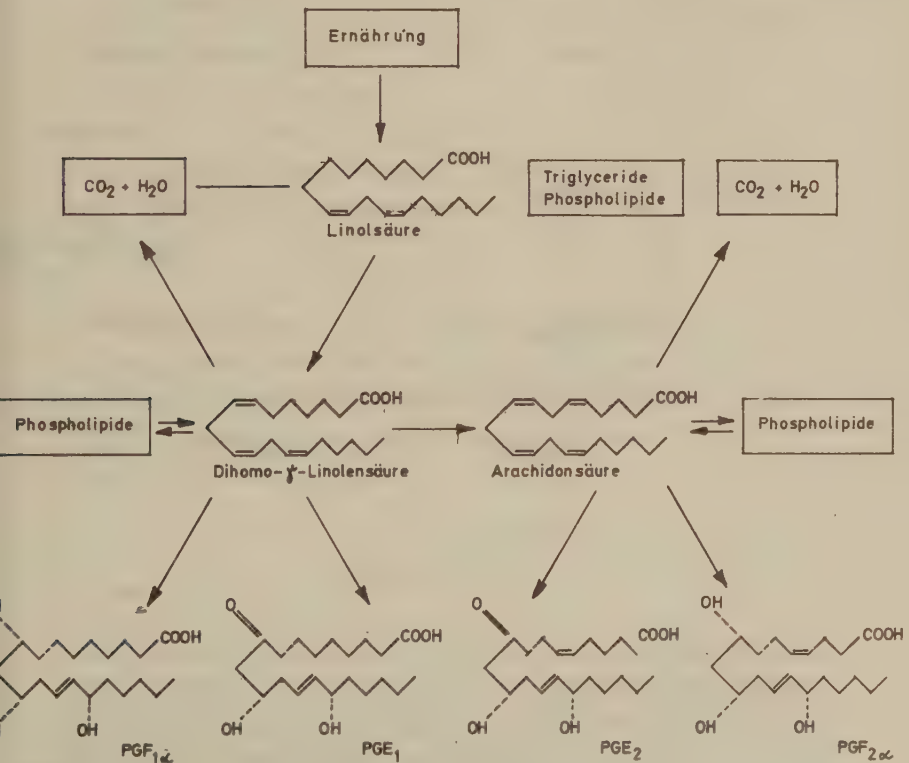


Abb. 6: Synthese der Prostaglandine

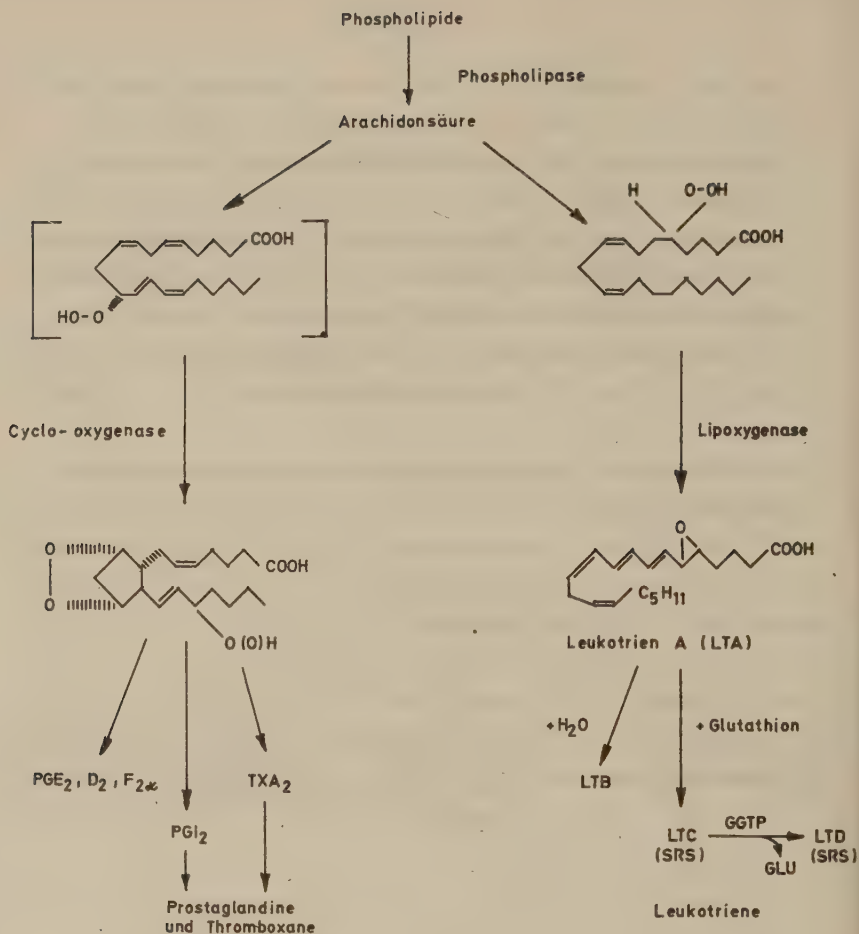


Abb. 7: Synthese der Prostaglandine und Leukotrien

VI.2. Biosynthese und Katabolismus

Die Phospholipase setzt Prekursor-Fettsäuren aus zellulären Depots frei. Ihr Aktivationsgrad wird als limitierender Faktor in der PG-Produktion angesehen (213). Die Produktion findet im ubiquitären mikrosomalen Enzymsystem, dem Prostaglandinsynthetase-Komplex, statt (213).

Es erfolgt eine Oxygenierung und Ringbildung zum cyclischen Endoperoxid. Mittels der Endoperoxid-isomerase entsteht PGE_2 , mittels der Endoperoxid-reduktase $\text{PGF}_{2\alpha}$ (aus Arachidonsäure). PGD_2 ist ein natürlich vorkommendes Isomer von PGE_2 . PGA , B und C entstehen durch Dehydration von PGE (113).

VI.3. Pharmakologische Eigenschaften

VI.3.1. Cardio - vasculäres System

PGE 's sind in den meisten Gefäßgebieten starke Vasodilatoren (stärker als Histamin oder Acetylcholin).

Die Reaktion auf $\text{PGF}_{2\alpha}$ zeigt Speziesunterschiede, jedoch wurde eine Gefäßerweiterung nach Infusion von $\text{PGF}_{2\alpha}$ in die Arteria brachialis gefunden (210). An Handrückenvenen wirkte $\text{PGF}_{2\alpha}$ konstriktorisch (187).

VI.3.2. Pulmonalkreislauf

$\text{PGF}_{2\alpha}$ bewirkt Vasokonstriktion, PGE_2 Vasodilatation. PGE_2 und $\text{PGF}_{2\alpha}$ erhöhen durch einen direkten positiven inotropen Effekt die Herzauswurfleistung (143). Nach Infusion von PGE_2 fällt der systemische Blutdruck

und den Blutdurchfluß durch die meisten Organe wird verstärkt, besonders bei Patienten mit essentieller Hypertonie (143).

Über indirekte Effekte beeinflussen die PG's den Blutdruck, z.B. über Mediation von pressorisch wirkenden Substanzen wie Angiotensin, Katecholamine oder dilatorisch wirkenden Substanzen wie Kinine (141, 142, 188).

PGE_1 , E_2 , F_1 und $\text{F}_{2\alpha}$ erhöhen die Kapillarpermeabilität, PGE_1 verkleinert das Erythrocytenvolumen und erhöht die Verformbarkeit (187). PGE_1 ist ein Inhibitor der Thrombocytenadhäsivität (119, 181).

VI.3.3. G l a t t e M u s k u l a t u r

Unterschiedliche Prostaglandine bewirken eine Kontraktion oder Relaxation. $\text{PGF}_{2\alpha}$ kontrahiert, PGE_2 relaxiert (119).

Bronchialmuskulatur: $\text{PGF}_{2\alpha}$ kontrahiert, PGE_2 relaxiert. Bei Asthmatikern erfolgt durch $\text{PGF}_{2\alpha}$ starker Bronchospasmus. PGE_1 und E_2 sind stärkere Vasodilatoren als Isoproterenol (49).

VI.3.4. G a s t r o i n t e s t i n a l e M u s k u l a t u r

Longitudinale Muskulatur wird durch PGE_2 und $\text{PGF}_{2\alpha}$ kontrahiert, circuläre Muskulatur wird durch PGE_2 relaxiert und durch $\text{PGF}_{2\alpha}$ kontrahiert (16, 258).

VI.3.5. B l u t

PGE_1 , PGI_2 (Prostacyclin) und PGD_2 inhibieren die Thrombocytenaggregation in niedriger Dosierung.

PGE_2 verstärkt die Aggregation in geringer Dosierung ($< 1 \mu\text{M}$) und inhibiert sie in höherer Konzentration.

PGE_2 und E_1 setzen in niedriger Konzentration die Erythrocytenfragilität herab, in höherer Konzentration hinauf (82).

PGE_1 soll die Funktionen des B-Lymphocyten mitregulieren und synergistisch z.B. mit Procarbazin zur Unterdrückung der Immunantwort führen, d.h. humorale Antikörperantwort wird durch PGE_1 vermindert. Ebenso werden T-Lymphocyten in ihrer Funktion gehemmt (82). Die immunsuppressive Wirkung mancher Tumore wurde auf ihre Fähigkeit, Prostaglandine zu bilden, zurückgeführt (82).

VI.3.6. A u t o n o m e s N e r v e n s y s t e m

PGE_2 verhindert die Freisetzung von Noradrenalin aus adrenergen Nervenendigungen, während $\text{PGF}_{2\alpha}$ die Freisetzung von Noradrenalin zu erhöhen scheint (29, 93).

VI.3.7. Z e n t r a l e s N e r v e n s y s t e m

PGE_2 antagonisiert den inhibitorischen Effekt von Noradrenalin auf cerebrale Purkinjezellen (213).

$\text{PGF}_{2\alpha}$ scheint in einigen Spezies fieberauslösend zu wirken, über vermehrte Hitzeproduktion und verminderten Hitzeverlust (179, 222).

VI.3.8. A f f e r e n t e N e r v e n u n d S c h m e r z e m p f i n d u n g

PGE_2 bewirkt bei intradermaler Applikation Schmerz und entzündet Schleimhäute der Augen und der Atemwege. Die Schmerzempfindung setzt später ein als die Schmerzempfindung durch Kinine, jedoch hält der PGE_2 -Schmerz länger vor (44, 271).

VI.3.9. E n d o k r i n i u m

PG's haben direkte und indirekte Wirkung auf die Hypophyse (91), sie stimulieren die Steroidproduktion der Nebennierenrinde und stimulieren die Abgabe von Insulin (111). Sie haben Thyreotropin-ähnliche Effekte auf die Schilddrüse (165) und LH-ähnliche Effekte auf ovariellles Gewebe (198).

VI.3.10. S t o f f w e c h s e l

Die basale und die catecholamininduzierte Lipolyse werden von PGE_1 in höherer Konzentration inhibiert. Niedrig dosiertes PGE_1 stimuliert die Lipolyse über einen indirekten Effekt (187).

PG's haben insulinähnliche Effekte auf den Kohlenhydratstoffwechsel (187) und parathormonähnliche Wirkungen auf den Kalziumstoffwechsel (124).

Der Wirkmechanismus wird über verschiedene Prostaglandinrezeptoren, über die Anzahl der Doppelbindungen und eine unterschiedliche Beeinflussung der Adenylatcyclase und des Kalziums erklärt (101, 114, 207, 258).

VI.3.11. I n h i b i t o r e n d e r P G - S y n t h e s e

Aspirin, Indometacin und ähnliche Medikamente verdanken ihre Wirkung der Hemmung der Prostaglandine durch Blockade ihrer Bildung aus Arachidonsäure (42, 205), d.h. sie hemmen den Prostaglandinsynthetasekomplex (263) irreversibel. Eine kompetitive Hemmung des PG-Synthetasekomplexes wird erreicht durch Analoge der Arachidonsäure, nämlich 5-, 8-, 11-, 14 - Eicosatetraoynsäure (131) oder durch Hemmung der Endoperoxyd-isomerase und Reduktase (213).

Einwirkung von Bradykinin, Angiotensin II oder Anginin-Vasopressin erhöht die Synthese von PGE_2 um bis zum 20-fachen (152).

Corticoide hemmen die Phospholipase und bewirken dadurch ein vermindertes Angebot von Arachidonsäure aus den Phospholipiden (263).

VI.4. Wirkung in physiologische Prozessen

VI.4.1. Niere

Renale PG's regulieren die relative Hyperämie auf Ischämie und die "Autoregulation" des Blutflusses (96). Sie modulieren die Wirkung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) (3), sowie die Regulation der Urinbildung.

Die antihypertensive Wirkung der Niere wird mit ihrer Kapazität, Prostaglandine zu bilden, in Zusammenhang gebracht, da PGE_2 und A_2 natriuretisch und vasodilatatorisch wirken.

Die Synthese der PG's in der Niere erfolgt in den interstitiellen Zellen der Medulla, den Sammelrohren, den Glomeruli und den Arteriolen. Der intrarenale Transport endogener PG's ist noch nicht geklärt und es ist unwahrscheinlich, daß die Transportwege exogener PG's unter physiologischen Bedingungen aktiv sind (134). PGE_2 und $\text{PGF}_{2\alpha}$ werden von der 15-OH-Dehydrogenase abgebaut (3). Von mehreren Gruppen wurde eine erniedrigte Aktivität der 15-OH-Dehydrogenase in spontan hypertensiven Ratten festgestellt. (PGE_2 ist beim Menschen ein Vasodilator, im Gegensatz zur Ratte (253).)

Die PGE_2 -9-Ketoreduktase wandelt PGE_2 in das vasokonstriktorisch wirkende $\text{PGF}_{2\alpha}$ um (253).

Weber (253) e.a. beobachteten eine erhöhte 9-Ketoreduktase-Aktivität in Kaninchennieren nach chronischer Salzbelastung. Es kam zum Abfall der PGE_2 -Konzentration im Urin.

VI.4.2. Renaler Blutfluß und Urinbildung

Die Infusion von PGE_2 und PGA_2 in bestimmter Konzentration erhöht den renalen Blutfluß und damit die Diurese, Natriurese und Kaliurese.

Bei Infusion von PGA_1 erfolgt eine deutliche Erhöhung des renalen Plasmaflusses in Personen mit Hypertonie, in PGA_1 -Konzentrationen, die den systemischen Widerstand nicht ändern. Ebenso wird in dieser Konzentration die glomeruläre Filtrationsrate, die Urinmenge sowie die ausgeschiedene Menge Natrium und Kalium erhöht. In Konzentrationen, in denen PGA_1 den systemischen Widerstand senkt, erfolgt eine Rückkehr zur normalen Nierenfunktion (9, 142, 170, 185).

PGE_1 , PGE_2 und PGA_1 erhöhen den renalen Blutfluß durch Vasodilatation.

$\text{PGF}_{2\alpha}$ soll vasokonstriktorisch und nur zeitweise vasodilatorisch wirken.

Endoperoxide wirken vasokonstriktorisch (106).
Nach der Blockade der PG-Synthese sinkt unter bestimmten Umständen der renale Blutfluß ab (77).

Als Antwort auf eine Vasokonstriktion oder Ischämie in der Niere wird mehr Prostaglandin produziert, besonders PGE_2 und $\text{PGF}_{2\alpha}$ (107).

PG's üben einen Einfluß auf die Wasserausscheidung aus, über einen negativen Rückkopplungsmechanismus auf die vasopressinproduzierenden Zellen im Hypothalamus (104). PGE_2 inhibiert die Vasopressinproduktion via Adenylcyclase (19) und damit die Wasserreabsorption durch ADH zumindest in der Krötenblase und in Kaninchensammelrohren (136).

VI.4.3. Renin - Angiotensin - Aldosteron - System

1.) Renin:

Renin wurde schon früh mit der Entstehung des Hochdrucks in Verbindung gebracht (237). Esler (62) teilte die Grenzwerthypertoner in drei Gruppen ein: erhöhtes, erniedrigtes und normales Renin. Renin spaltet aus Angiotensin das vasopressorisch wenig aktive Angiotensin I ab. Das Angiotensin II wird durch das Converting-Enzym in der Lunge aus Angiotensin I abgespalten.

Prostaglandine sind Mitregulatoren der Reninfreisetzung. Gabe von Arachidonsäure erhöht die Freisetzung von Renin aus dem Nierengewebe. Durch Indomethacinblockade fällt die Reninaktivität ab.

Endoperoxide, PGE_2 und $\text{PGF}_{2\alpha}$ scheinen im Hinblick auf Reninliberation direkt auf den juxtaglomerulären Apparat zu wirken (256). Die Endoperoxide, PGE_2 und PGI_2 stimulieren, während $\text{PGF}_{2\alpha}$ die Reninfreisetzung inhibiert (253).

2.) Angiotensin:

Nach Angiotensin II - Gabe steigt die Produktionsrate von Prostaglandinen an (PGE , PGF) (162, 167). Das Ausmaß der durch Angiotensin II - Gabe induzierten renalen Vasokonstriktion wird durch PGE_2 abgeschwächt (168). Bei Hemmung der Prostaglandin-Synthese ist der vasokonstriktorische Effekt des Angiotensin II stärker ausgeprägt (3). Angiotensin II hat eine direkte Wirkung auf die Prostaglandin-Synthese über die Bereitstellung von Arachidonsäure (3, 145).

Prostaglandine beeinflussen die Wirkung von Angiotensin III (191) und A III scheint der stärkste Stimulator der Prostaglandinsynthese innerhalb des Angiotensinsystems zu sein (191).

Angiotensin II verengt die Gefäße der Haut, der Niere und des Splanchnicusgebietes (246), weniger starke Effekte werden auf das Herz, das Gehirn und die Koronargefäße ausgeübt (246).

Zusammengefaßt ergeben sich folgende Wirkungen des Angiotensin II:

- a) starke Vasokonstriktion
- b) Natriumretention (in niedriger Konzentration)
- c) Natriurese (in höherer Konzentration)
- d) Stimulierung der Nebennierenrinde und Erhöhung der Aldosteronbiosynthese
- e) Erzeugung von Durst
- f) Katecholaminliberation
- g) Prostaglandinfreisetzung
- h) Hemmung der Reninfreisetzung (191)

3.) Aldosteron:

Es ist das wichtigste Mineralcorticoid des Menschen. Es verursacht eine Natrium- und Wasserrückresorption im distalen Nierentubulus mit anschließender Blutdrucksteigerung. Durch die Überfüllung des vasculären Systems kommt es zu einer erhöhten Spannung der Barorezeptoren, dadurch wird eine Hemmung der Reninsekretion erreicht.

Das wichtigste Stimulans der Aldosteronsekretion ist das Angiotensin II und dessen Abbauprodukt Angiotensin III (249).

Es wurde zum Zweck der Blutdruckregulation ein Rückkopplungsmechanismus in den einzelnen Nephronen angenommen. Lokal entstehendes Angiotensin II bewirkt eine Vasokonstriktion im vas afferens, woraus ein Abfall des Filtrationsdruckes resultiert, mit nachfolgender Abnahme der Natriumkonzentration im distalen Nierentubulus. Die verminderte Natriumkonzentration im distalen Tubulus hemmt nach dieser Theorie die Reninsekretion (249).

Die Aldosteronkonzentration wird von der intrazellulären Kaliumkonzentration mitbestimmt (249).

Kaliumzufuhr führt zu einer Steigerung der Aldosteronsekretion (248).

VI.4.4. Kinine, Kallikrein - Bradykinin - System

Aus in der Leber gebildeten Globulinen werden durch das Enzym Kallikrein die aktiven Kinine freigesetzt.

Die Kinine wirken natriuretisch und in höherer Konzentration vasodilatorisch. Kininasen spalten Kinine in inaktive Fragmente. Der Zusammenhang zwischen dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wird auch dadurch offensichtlich, daß Kinase II des Kininsystems mit dem converting-Enzym des RAAS identisch ist (191).

Kallikrein: Bei einigen Formen von Hypertonie ist die Kallikreinausschüttung (270) abgeschwächt. Bei Kindern von Hypertonikern scheint sie herabgesetzt (270). Kallidine wirken über Prostaglandine und möglicherweise über einen eigenen Effekt blutdrucksenkend.

Kinine erhöhen die Prostaglandin-Synthese durch vermehrte Substratzufuhr (Arachidonsäure), durch Aktivierung der Phospholipase, die aus Phospholipiden Arachidonsäure freisetzt (56, 104). Kinine modulieren die Aktivität der PG-9-Ketoreduktase (253). Aus PGE_2 entsteht vermehrt $\text{PGF}_{2\alpha}$.

Prostaglandine erweitern das Wirkspektrum von Kininen und die Basalbildung von Prostaglandinen kann von dem Aktivitätsgrad des Kallikrein-Kinin-Systems abhängen (265).

Eine weitere Determinante des Blutdrucks ist der Kochsalzverbrauch. Nach Befunden von Weber (253) scheint die NaCl-Aufnahme den Blutdruck zum Teil über das Prostaglandinsystem zu modifizieren.

VI.4.5. Prostaglandine und Kochsalz

Weber e.a. (253) berichteten von Versuchen, wonach eine hohe Kochsalzkonzentration in der Nahrung die Umwandlung von PGE_2 zu $\text{PGF}_{2\alpha}$ durch eine erhöhte Aktivität der 9-Ketoreduktase stimulieren soll. Der Kochsalzgehalt in der Nahrung könnte so über das Prostaglandinsystem die Reninfreisetzung kontrollieren (253).

Infusionen von PGE_2 und $\text{PGF}_{2\alpha}$ ins arterielle Blut verursacht eine Natriurese (253). Es wurde ein hemmender Effekt auf die Natriumreabsorption durch PGE_2 gefunden. Erhöhte Natriumzufuhr erhöhte die Konzentration von renal-venösem PGE_2 , reduzierte die PGE_2 -Urinkonzentration (253).

Die Ausscheidung von Wasser und Retention von Natrium wird durch vermehrte Aktivität der 9-Ketoreduktase erleichtert, was eine Senkung des PGE_2 -Spiegels und eine Erhöhung der $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Konzentration zur Folge hat (intrarenal) (253).

VI.4.6. Prostaglandine und Hypertonie

Prostaglandine können durch ihre Wirkung auf die glatte Muskulatur einen wichtigen Einfluß auf den peripheren Gefäßwiderstand und damit besonders auf den diastolischen Blutdruck ausüben (33). Sie verändern den Blutdruck durch ihre Wirkung auf den Salzhaushalt, über Inhibitoren der adrenergen Stimuli und über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (3, 42, 62, 85, 94, 95).

Die Beziehung der Prostaglandine zum Hochdruck ist komplex. Der Mangel an renalen Prostaglandinen verursacht Hochdruck (32).

Die Entstehung eines Hochdruckes läßt sich charakterisieren durch Überwiegen der vasopressorischen Substanzen über die vasodilatierenden Faktoren (262) (Pressorfaktoren: RAA, Mineralcorticoide; dilatorische Faktoren: Kallidin-Kallikrein-Kinin-System). (3, 169, 188) (Pufferung des RAA-Systems). (255) Über das Kinin-System beeinflussen PG's dilatorische Faktoren (42, 169) und modulieren jedoch auch die Aktivität der pressorischen Substanzen wie der Catecholamine oder des Renin-Angiotensin-Systems (3, 11, 31, 35, 37, 41, 42, 53, 59, 73, 164, 168, 169, 191, 255). Dazu wirken sie noch über einen direkten Effekt entweder vasokonstriktorisch oder vasodilatorisch (143, 210), wobei PGE_2 vasodilatiert (210) und $\text{PGF}_{2\alpha}$ vasokonstringiert.

Die biologische Wirkung der Prostaglandine wird von ihrem Mengenverhältnis zueinander bestimmt. PGE_2 dilatiert arterielle Widerstandsgefäße, schwächt die Wirkung von Angiotensin II, III sowie von Noradrenalin ab, hemmt die Wirkung von ADH am distalen Tubulus und verändert den Kochsalztransport an biologischen Membranen (191).

$\text{PGF}_{2\alpha}$ führt zu einer Vasokonstriktion, verstärkt die Wirkung von Angiotensin und Noradrenalin. Die Dominanz des jeweiligen Prostaglandins wird von der PGE_2 -9-Ketoreduktase bestimmt, deren Aktivität wiederum von den Kininen mitreguliert werden kann (35).

PGE_2 hemmt die ADH-Wirkung und die vermehrte Umwandlung von PGE_2 in $\text{PGF}_{2\alpha}$, erleichtert dagegen die Wasserrückresorption. Wird als Reaktion auf Kinine PGE_2 gebildet, entsteht eine Diurese, während bei der Bildung von $\text{PGF}_{2\alpha}$ eine Wasserretention resultiert (253). Bei einer fehlenden Bildung von Kininen oder Prostaglandinen als Antwort auf eine hohe Salzaufnahme kommt es zur Hypervolämie und damit zu einem höheren Druck (253).

Streß soll die Prostaglandinfreisetzung steigern, die den normalen Blutfluß und die intrarenale Verteilung des Blutstromes steuern (14) und damit eine kontinuierliche Zirkulation im inneren Rindenbereich gewährleisten.

Bei Mangel an Prostaglandinen kommt es zum erhöhten peripheren Gefäßwiderstand. Wennmalm veröffentlichte 1974 einen Versuch, in dem nach Gabe von 25 mg Indometacin intravenös der Blutdruck und der systemische Gefäßwiderstand über einen Rechtskatheder gemessen wurden. Der diastolische Blutdruck stieg um 16 % und der systolische Widerstand um 49 % an (263).

PGI_2 (Prostacyclin) wird in den Gefäßwänden synthetisiert, bewirkt eine Vasodilation und verhindert eine Thrombusbildung (162). Es wird vermutet, daß durch Trauma oder Arteriosklerose geschädigtes Gefäßgewebe keine ausreichenden Mengen von PGI_2 bilden kann, was die Beschleunigung oder Ausbildung einer Arteriosklerose begünstigen kann (182) und was so über ein erstarrendes Gefäßsystem zur Entstehung eines Hochdruckes führt.

VII. K r i t i s c h e W e r t u n g d e r E r g e b n i s s e

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich hinsichtlich der einzelnen Prostaglandine uneinheitliche Ergebnisse bei dem Versuch, Anfänge der essentiellen Hypertonie herauszufinden, was möglicherweise darauf hinweist, daß die Prostaglandine nur eine Ursache in dem multifaktoriellen Geschehen Hochdruck darstellen.

Im Einzelnen wurde versucht, die Hypertonie im Kleinkindesalter quantitativ zu definieren, die Häufigkeit der vermutlich essentiellen Hypertonie im Kindesalter festzustellen, durch biochemische Analysen in verschiedenen Teilkollektiven verdächtige (im Hinblick auf Hypertonie) Konstellationen zu finden; zu entdecken, wieviele Kinder aus dem Kollektiv im weiteren Verlauf hyperten bleiben und ob der Blutdruck der Mutter eine prognostische Aussagekraft zur Entwicklung der Hypertonie hat.

PGE_2 und $\text{PGF}_{2\alpha}$ als Vertreter der Prostaglandin-Gruppe wurden bei Kleinkindern im Urin untersucht und mit dem Blutdruck in Unterkollektiven korreliert, um eine mögliche biochemische Hochdruckkonstellation ausfindig zu machen, etwa in der Art, daß Kinder mit einer hohen PGE-Ausscheidung im Urin einen niedrigeren Blutdruck haben. Es wurde jedoch gefunden, daß sechs Monate alte Kinder mit einem $\text{PGE}_2/\text{Kreatinin}$ -Quotienten oberhalb der 95. Perzentile signifikant höheren SBP und DBP ($p \leq 0,001$) haben, während bei einem $\text{PGF}_{2\alpha}/\text{mg Kreatinin}$ -Quotienten oberhalb der 95. Perzentile der SBP signifikant höher ($p \leq 0,001$) und der DBP signifikant niedriger ist ($p \leq 0,001$) im Gesamtkollektiv.

In einzelnen Unterkollektiven (Mütter: SBP > 122 mm Hg und DBP $\geq$ 81 mm Hg) zeigte sich, daß eine erhöhte E_2 -Konzentration im Urin mit einem signifikant reduzierten DBP einhergeht. Der DBP scheint von der PGE_2 -Konzentration eher beeinflußt zu werden, da der DBI eher den peripheren Gefäßwiderstand reflektiert, der möglicherweise von der PGE_2 -Konzentration moduliert wird.

PGE_2 gilt hauptsächlich als Vasodilator und $PGF_{2\alpha}$ als Vasokonstriktor (7, 59, 78, 143, 185, 194, 203, 207, 210, 216).

Nach diesen Ergebnissen läßt sich jedoch keine eindeutige, einfache Einflußnahme der Prostaglandine auf den Blutdruck ableiten.

Es konnte keine eindeutige, signifikante Beziehung des kindlichen Blutdruckverhaltens zu den Druckwerten der Mütter gefunden werden ($R = 0,07923$, SBP , n.s.; $R = 0,08201$, DBP , n.s.), was in der Literatur jedoch beschrieben wird (22, 117, 140). Die gefundene Beziehungslosigkeit kann möglicherweise auf einer zu geringen Fallzahl beruhen.

Ein Hinweis auf eine familiäre Aggregation ergab sich bei der Untersuchung im Teilkollektiv der willkürlich bestimmten "hypertensiven Mütter". Es wurde herausgefunden, daß drei Kinder einen erhöhten Blutdruck hatten, deren Mütter ebenfalls hypertensiv waren, wobei "hypertensiv" hier als Druck oberhalb 122/81 mm Hg angenommen wurde. Das entspricht 2 % des Kollektivs. Zur Bestätigung einer prognostischen Aussagekraft läßt sich dieses Ergebnis wegen zu geringer Fallzahl wohl nicht verwenden.

VII.1. Verlaufskontrolle des Blutdruckes

In dieser Studie wurde ein mittlerer SBP von $85,22 \pm 8,643$ mm Hg und ein DBP von $50,08 \pm 8,43$ mm Hg für Kinder in einem durchschnittlichen Alter von sieben Monaten erhalten.

Schachter (215) ermittelte in seiner Untersuchung einen durchschnittlichen SBP von 86,0 mm Hg und einen DBP von 48,0 mm Hg für sechs Monate alte Kinder (215).

Zum Zeitpunkt der ersten Blutdruckmessung hatten die Säuglinge einen SBP von $73,68 \pm 5,33$ mm Hg und einen DBP von $43,09 \pm 4,44$ mm Hg.

Der Blutdruck steigt vom dritten Tag nach der Geburt bis zum siebten Lebensmonat signifikant an ($p \leq 0,0005$).

Signifikante Ergebnisse lassen sich auch vom siebten Monat zum achten Monat nachweisen (DBP und SBP), jedoch erscheint bis zum 10. Monat kein "Blutdrucksprung" in dem Sinne, daß der SBP und DBP überproportional hochsignifikant ansteigt, was möglicherweise auf modifizierende Einflüsse der Umwelt (wie hohe NaCl-Belastung durch Nahrungsumstellung) zurückzuführen wäre.

VII.2. Blutdruck und Gewicht

In der Literatur wird eine enge Korrelation zwischen Übergewicht und Bluthochdruck beschrieben (6, 26, 38, 77, 100, 159).

Hier konnten diese Ergebnisse nachvollzogen werden, wobei der SBP besser korrelierte als der DBP (vom dritten Tag postpartal bis zum sechsten Monat. SBP: $R = 0,2836$, $p \leq 0,01$; DBP: $R = 0,1758$, $p \leq 0,01$).

Dieses Ergebnis findet seine theoretische Basis in dem physiologischen Zusammenhang, daß für eine vermehrte Körpermasse eine Zunahme der Gesamtlänge des Blutgefäßsystems erforderlich ist, wobei der Gesamtwiderstand ansteigt (159).

Ebenfalls ist aus der Literatur bekannt, daß sowohl der SBP als auch der DBP durch Gewichtsabnahme reduziert werden kann, und zwar um 3 mm Hg systolisch und um 2 mm Hg diastolisch je 10 kg Gewichtsabnahme (176).

VII.3. Blutdruck und Körpergröße

Eine etwas schwächere Korrelation als zum Gewicht besteht zur Größe. Positiv signifikant war die Korrelation zum SBP, zum DBP ließ sich keine signifikante Beziehung herstellen (SBP: $R = 0,1513$, $p \leq 0,05$).

Das Ergebnis stimmt für den SBP mit den Ergebnissen in der Literatur überein (26, 81).

Mölicherweise ist die gefundene Beziehungslosigkeit zum DBP bedingt durch eine zu geringe Fallzahl.

Nach Blumenthal (25) zeigt der Blutdruck im Verlauf des Älterwerdens einen kontinuierlichen Anstieg; pro Jahr soll der Blutdruck um 1,1 mm Hg ansteigen (77).

In der Bogalusa Heart Study konnte von Voors gezeigt werden, daß der Blutdruck mit dem Alter nicht streng korreliert, wenn Kinder gleicher Altersklassen betrachtet werden (251). Voors bezog den Blutdruck daher auf einen Körpermassenindex (251).

In dieser Untersuchung wurde für das Kollektiv die strengste Korrelation für Gewicht/Blutdruck erhalten.

Insgesamt ergibt sich aus dieser Studie folgendes Bild:

Es wurden Hinweise erhalten, daß die Prostaglandine schon in frühester Jugend einen modifizierten Einfluß auf das Blutdruckverhalten ausüben, wobei PGE_2 den DBP des Kindes zu beeinflussen scheint. Ebenfalls scheint $\text{PGF}_{2\alpha}$ den SBP zu erhöhen und den DBP zu erniedrigen.

Diese Ergebnisse waren signifikant, d.h. nach vorher festgesetzter Wahrscheinlichkeit konnte diese Hypothese als bestätigt angesehen werden, wenn bei $p \leq 0,05$ zugelassen wird, daß die Hypothese in mindestens einem von zwanzig Fällen nicht zutrifft.

Der SBP mit einer $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Konzentration im Urin oberhalb der 95. Perzentile war gegenüber dem Restkollektiv deutlich erhöht. Bei erhöhter PGE_2 -Konzentration im Urin in Unterkollektiven war der DBP erniedrigt, was jedoch im Gesamtkollektiv (geringe Fallzahl ?)

nicht bestätigt werden konnte. Es scheint sich jedoch eine bestimmte Hochdruckkonstellation im frühesten Alter schon abzuzeichnen, nämlich, wenn $\text{PGF}_{2\alpha}$ erhöht und PGE_2 im Urin erniedrigt sind.

Es wurde herausgefunden, daß eine K^+ -Exkretion im Urin oberhalb der 95. Percentile mit dem Anstieg des SBP einhergeht. Die Rolle des Natriums deckt sich mit jener, die aus der Literatur bekannt ist, nämlich über eine erhöhte Gefäßreagibilität und Wassereinlagerungen in die Gefäßwände den Blutdruck zu erhöhen. Es läßt sich hier folgern, daß ein Kind mit einer hohen $\text{PGF}_{2\alpha}$ -, einer niedrigen PGE_2 - und einer hohen Na^+ -Konzentration im Urin wahrscheinlich einen höheren Blutdruck haben wird.

Der Blutdruck der Knaben ist höher als der der Mädchen. Auch waren die Knaben durchschnittlich größer und schwerer. Der systolische und diastolische Blutdruck zeigte eine positiv signifikante Korrelation zum Körpergewicht.

Zur Körpergröße konnte nur eine signifikante Relation für den systolischen Blutdruck gefunden werden. Es konnte keine enge Korrelation zum mütterlichen Druck nachgewiesen werden, in der Studie fanden sich drei "hypertone" Kinder, die auch eine "hypertone" Mutter hatten.

"Hypertonie" in diesem Alter wurde hier willkürlich mit der 95. Percentile abgegrenzt. Oberhalb der 95. Percentile lagen 12 Kinder (15 %), worunter deutlich mehr Knaben als Mädchen waren.

Von den Kindern, die zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung "hypertone" Werte aufwiesen, waren nach sechs Monaten noch zwei Kinder im hypertonen Bereich, das entspricht 1,3 % des Gesamtkollektives oder 25 % des "hypertonen" Kollektives.

Ob jedoch die untersuchten Parameter eine Auswahl der Kinder zulassen, sei wegen der zu geringen Fallzahl und wegen zum Teil uneinheitlicher Ergebnisse dahingestellt. Es erscheint hieraus nur andeutungsweise möglich, eine biochemische Hochdruckkonstellation ausfindig zu machen.

VIII. Z e i c h e n e r k l ä r u n g

E_2	:	Prostaglandin E_2 (Urin)
$F_{2\alpha}$	:	Prostaglandin $F_{2\alpha}$ (Urin)
I_2	:	Prostaglandin I_2 oder Prostacyclin
D_2	:	Prostaglandin D_2
TXA_2	:	Thromboxan A_2
Na^+	:	Natriumkonzentration im Urin
K^+	:	Kaliumkonzentration im Urin
Kreat.	:	Kreatininkonzentration im Urin
Osmol.	:	Osmolalität des Urins
SBP	:	Systolischer Blutdruck
DBP	:	Diastolischer Blutdruck
R	:	Korrelationskoeffizient
SD	:	Standardabweichung
95. Percentile	:	Bereich, in dem 95 Prozent der Werte liegen

IX. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. Addis, T.: Blood pressure and pulse rate levels. Arch intern. Med., 29:539, 1922
2. Adelman, R.D.: Neonatal Hypertension. Pediatric Clinics of North America, 25:99, 1976
3. Aiken, J.W., Vane, J.R.: Intrarenal prostaglandin release attenuates the renal vasoconstrictor activity of angiotensin. J. Pharmacol Exp.Ther, 184:678-687, 1973
4. Alam, G.M., Smirk, F.H.: Casual and basal blood pressures. I: In British and Egyptian men. II: In essential hypertension. Br. Heart. H. 5:152/516, 1943
5. Alexander, J.K., Peterson, K.I.: Cardiovascular effects of weight reduction. Circulation 45:310, 1972
6. Allen, J.E., Valeri, C.R.: Prostaglandins in hematology. Arch. intern. Med., 133, 86-96, 1974
7. Andersen, N.H., Ramwell, P.W.: Biological aspects of prostaglandins. Arch. intern. Med., 133, 30-50, 1974
8. Aoki, S., Imamura, S., Aoki, M., Mc Cabe W.R.: Abacterial and bacterial pyelonephritis. Immunofluorescent localization of bacterial antigen. N. Eng. J. Med., 281:1375, 1969

9. Arendshorst, W.J., Johnston, P.A., Selkurt, E.E.: Effect of prostaglandin E on renal hemodynamics in nondiuretic and volumeexpanded dogs. *Am. J. Physiol.*, 226, 218-225, 1974
10. Armstrong, J.M.: Genetic Hypertension in rats is accompanied by a defect in renal prostaglandin catabolism. *Nature*, Vol. 260, p 582, 1976
11. Axelrod, J.: Catecholamines and hypertension. *Clin. Sci. Mol. Med.*, 51:415-421, 1976
12. Ayers, C.: Standards for Quality Care of Hypertensive Patients in Office and Hospital Practice. *American Journal of Cardiology*, Vol. 32, p 533, 1978
13. Barner, H.B., Kaiser, G.C., Jellinek, M., Lee, J.B.: Effect of prostaglandin A on several vascular beds in man. *Am. Heart J.*, -85, 584-592, 1973
14. Baumann, R., Heldgard, Z., Gödicke, W., Hardtrodt, W., Naumann, E., Läuter, J.: The influence of acute psychic stress situations on biochemical and vegetative parameters of essential hypertension at the early stage of the disease. *Psychoth Psychosom.* 22:131-140, 1973
15. Beaglehole, R.: Blood Pressure in Tokelanean Children in two contrasting Environments. *American Journal of Epidemiology*, Vol. 108, No 4, p 283, 1978

16. Bennet, A.: Effects of prostaglandins on the gastrointestinal tract. In: The prostaglandins: Progress in Research. (Karim, G. M.M., ed.), John Wiley & Sons, Inc., New York, pp 205-222, 1972
17. Berenson, G.S.: Cardiovascular Diseases Risk Factor Variables at the Preschool Age. The Bogaloosa Heart Study. Circulation Vol. 577, No. 3, p 603, 1978
18. Bergström, S., Samuelsson, B.: The prostaglandins. Endeavour, -27, 109-113, 1968
19. Berl, T., Wald, H., Horowitz, J., Czaczkes, W.: Prostaglandin synthesis inhibition and the action of vasopression: studies in man and rat. Am. J. Physiol. 232, p 529-537, 1977
20. Holzgreve, H.: Die Prognose der arteriellen Hypertonie und ihre Beeinflussung durch antihypertensive Therapie. Internist 22: 156-161, Springer, 1981
21. Biglieri, E.G., Schambelan, M., Brust, N., Chang, B., Hogan, M.: Plasma aldosterone concentration, further Characterization of aldosterone producing adenomas. Circ. Res. (Suppl. I), 34-35, 1183-1189, 1974
22. Biron, P.: Familial aggregation of blood pressure in 558 adopted children. CMA Journal, Vol. 115, p 773, 1976

23. Biron, P., Mongeau, J., Bertrand, D.: Familial aggregation of blood pressure in adopted and natural children. In: Paul O (ed) Epidemiology and control of hypertension. Stratton Intercontinental Med. Books/Thieme, New York, Stuttgart, pp 337-405, 1975

24. Blair-West, J.R.: Sodium Homeostasis, Salt Appetite and Hypertension. Supplement II to Circulation. Research Vols XXVI and XXVII, p II-251, Oct. 1970

25. Blumenthal, S.: Report of the Task Force on Blood Pressure Control in Children. Pediatrics (Suppl. I) 59/5 : 797-810, 1977

26. Boe, J., Humerfelt, S., Wedervang, T.: Blood pressure readings and height and weight determinations in the adult population of the City of Bergen. Acta. Med. Scand. (Suppl. 321), 1957

27. Boyle, E., J.R.: Biological patterns in hypertension by race, sex, body weight and skin color. JAMA 213:1637, 1970

28. Brod, J.: Essential Hypertension: Hemodynamic observations with a bearing on its pathogenesis. Lancet II: 773, 1960

29. Brody, M.J., Kadowitz, P.J.: Prostaglandins as modulators of the autonomic nervous system. Fedn. Proc. Fedn. Am. Soc. exp. Biol., 33, 48-60, 1974

30. Brouhard, B.H.: Immunoreactive urinary Prostaglandins A and E, in: Prostaglandins, 15, p 131, 1978
31. Brunner, H.R., Sealy, J.E., Laragh, J.H.: Renin as a risk factor in essential hypertension: More evidence. Am. J. Med., 55: 295:302, 1973
32. Bryan, G., Brouhard, B.H.: Hypertension in Childhood: Endocrine Aspects. Nephron 23:106-111, 1979
33. Bunting, S.: Arterial walls generate from prostaglandin endoperoxides a substance (PGX) which relaxes stripes of mesenteric and coeliac arteries and inhibits platelet aggregation. Prostaglandins 12: 897-913, 1976
34. Campell, M.: Natural history of coarctation of the aorta. Br. Heart J. 33:63, 1970
35. Carretero, D.A., Scidi, A.G.: Renal Kallikrein: its localization and possible role in renal function. Fed. Proc. 35 -194-198, 1976
36. Castleman, B.: Causes of essential hypertension in man as elucidated by anatomicopathological investigations in Humans. In: Clark EG (ed) A symposion on essential hypertension. An epidemiologic approach to the elucidation in man. Wirght and Potter, Boston, pp 102, 1951

37. Champlain, J., de, Farley, L., Cousineau, D., Ameringen, M.R., Van: Circulating catecholamine levels in human and experimental hypertension. *Circ. Res.* 38: 109-114, 1976
38. Chiang, B.N., Berlmann, L.V., Epstein, F.H.: Overweight and Hypertension. *Circulation* 39: 403, 1969
39. Cobb, S., Rose, E.M.: Hypertension, peptic ulcer and diabetes in air traffic controllers. *JAMA* 224: 489-492, 1973
40. Colemann, T.G., Manning, R.D. Jr., Norman, R.A. Jr.: The role of salt in experimental human hypertension. *Am. J. Med. Sci.*, 264-103, 1972
41. Colina-Chouris, J., Mc Giff, J.C., Miller, M.P., Nasjletti, A.: Possible influence of intrarenal generation of kinins on prostaglandins release from the rabbit perfused kidney. *Br. J. Pharmacology* 58: 165-172, 1976
42. Collier, H.D.J.: Kinins and prostaglandins. *Proc. R. Soc. Med.*, -64, 1-16, 1971
43. Collier, H.D.J.: Prostaglandins and aspirin. *Nature, Lond.*, -232, 17-19, 1971
44. Collier, H.D.J., Schneider, C.: Nociceptive response to Prostaglandins and analgesic of aspirin and morphine. *Nature, New Biol.*, -236, 141-143, 1972

45. Conn, J.W.: Primary aldosteronism: a new clinical syndrome. *J. Lab. Clin. Med.* 45: 3-17, 1955
46. Conway, J.: Review of hemodynamic findings in subjects with borderline blood pressure elevation. In: *The arterial hypertensive disease* Masson, New York, pp 221-222, 1976
47. Craaford, C., Dyllin, G.: Congenital coarctation of the aorta and its surgical treatment. *J. Thorac. Surg.* 14: 347, 1945
48. Cushing, H.: The basophil adenomas of the pituitary gland and their clinical manifestations. *Bull. Johns. Hopkins. Hosp.* 50: 137-195, 1932
49. Cuthbert, M.F.: Prostaglandins and respiratory smooth muscle. In: *The Prostaglandins: Pharmacology and Therapeutic Advances.* (Cuthbert, M. F., ed.) J.B. Lippincott Co., Philadelphia, pp 253-286, 1973
50. Dahl, L.K.: Effects of chronic excess salt intake Experimental hypertension in the rat: Correlation with human hypertension. In: *Stammli, J., e.a. (eds): The Epidemiology of Hypertension.* Grune & Stratton, New York, London, 1967
51. Dahl, L.K.: Salt and Hypertension. *Am. J. Clin. Nutr.* 25: 231, 1972

52. D'Atrie, D.A., Ostfeld, A.M.: Crowding: Its effect on the elevation of blood pressure in a prison setting. *Prev. Med.* 4: 550-566, 1975
53. Davis, J.O.: The control of renin release. *Am. J. Med.* 55: 333-350, 1973
54. Deutsche Gesellschaft für Kreislaufforschung: Empfehlung zur indirekten Messung des Blutdruckes beim Menschen. *Z. Kreislaufforsch.* 60, 1971
55. Dorp, D.A., van: Essentielle Fettsäuren und Prostaglandine. In: Schettler: Fettstoffwechselstörungen, 1978
56. Doyle, A.E., Frazier, I.R.E.: Essential hypertension and inheritance of vascular reactivity. *Lancet* I: 509, 1961
57. Droese, W.: Die künstliche Ernährung des Säuglings. *Deutsches Ärzteblatt* Nr. 20, p 1379, 1979
58. Ducharme, D.W.: Studies on the Mechanism of the hypertensive effect of Prostaglandin F_2 . *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. Vol. 160, No. 1, p 1, 1967
59. Dunn, M.J.: Prostaglandins and the Kidney. *Am. Journal of Physiology* 233 (3), F 169 - F 184, 1977

60. Eiff, V.: Verkehrslärm und Hypertonierisiko. MMW 122 Nr. 24, 1978
61. Esler, M., Julius, S., Zweifler, A., Randall, D., Harburg, E., Gardiner, H., Quattro, V., de: Mild high-renin essential hypertension: Neurogenic human hypertension. N. Engl. J. Med. 296: 405-411, 1977
62. Esler, M.D.: Renin and sympathetic nervous system responsiveness to adrenergic stimuli in essential hypertension. Am. J. Cardiol. 32: 643-649, 1973
63. Euler, U.S., von: On the specific vasodilating and plain muscle stimulating substance from accessory genital glands in man and certain animals (prostaglandin and vesiglandin). J. Physiol., Lond., -88, 213-234, 1936
64. Euler, U.S., von: III, Epinephrine and Norepinephrine: Adrenaline and Noradrenaline, Distribution and Action. Pharmacol. Rev. 6: 15-22, 1954
65. Eyer, J.: Hypertension as a disease of modern society. Int. J. Health Serv. 5: 539-558, 1975
66. Feldberg, W., Saxena, P.N.: Fever produced by prostaglandin E. J. Physiol., Lond., -217, 547-556, 1971

67. Flower, R.J.: The importance of phospholipase-A₂ in Prostaglandin biosynthesis. *Biochem. Pharmacol.* 25: 285-291,
68. Folkert, V.W.: Prostaglandin synthesis in isolated glomeruli. *Prostaglandins*, Vol. 17, No. 1, 1979
69. Ford, A.B.: Epidemiological priorities as a basis for health policy. Annual Health Conference of the New York Academy of Medicine. *Health Policy: Realistic Expectations and Reasonable Priorities*, held April 28-29th, 1977
70. Friedman, Z.: Decreased Prostaglandin turnover in infants with essential fatty acid deficiency. *Pediat. Res.* 12: 711-714, 1978
71. Friedman, M.J., Bennet, P.L.: Depression and hypertension. *Psychosom. Med.* 39: 134-142, 1977
72. Friedmann, M.: A primer on Epidemiology. New York, Mc Graw-Hill, 1974
73. Fröhlich, J.C., Hollofield, H.W., Dormois, J.C., Fröhlich, B.L., Seyberth, H., Michelakis, A.M., Dates, J.A.: Suppression of plasma renin activity by indomethacin in man. *Circ. Res.* 39: 447-452, 1976

74. Fröhlich, J.C.: Urinary Prostaglandins
Identifikation and origin. The Journal of
Clinical Investigation, Vol. 55, p 763-770,
1975
75. Fröhlich, E.D., Kozul, R.C., Tarazi, R.C.,
Dustan, H.P.: Physiologic comparision of
labile and essential hypertension. Circ.
Res. (Suppl. I) 27: 55-63, 1970
76. Geddes, L.A.: The error in indirect blood
pressure measurement with the incorrect
size of the cuff. In: Clinical Communications,
Vol. 96, No. 1, p 4, 1978
77. Gercke, W.: Das Fettsuchtproblem aus der
Sicht der Versicherungsträger. In: Cremer,
H.D. et al (ed): Fettsucht, Lehmanns, München
S. 53-80, 1968
78. Giff MC, J.C.: Prostaglandins as Regulators
of Blood Pressure. In: Davis, Laragh, Selwyn
(eds): Hypertension, Mechanism, Diagnosis,
Management, pp 190-201, HP-Publishing Co.,
Inc. New York, 1977
79. Gill, D.B., Mendes, de, Cameron, J.S.,
Joseph, M.C., Ogg, C.S., Chatler, C.:
Analysis of 100 children with severe and
persistent hypertension. Arch. Dis. Child.
51: 951, 1976
80. Goldblatt, M.W.: Properties of human seminal
fluid. J. Physiol., Lond., -84, 208-218, 1935

81. Goldring, D.: Blood pressure in a High School population, I. Standards for blood pressure and the relation of age, sex, weight, height and race to blood pressure in children 14 to 18 years of age. The Journal of Pediatrics, Vol. 91, No. 6, Dec. 1977
82. Goodman, Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics. Sixth Edition, Macmillan, New York, 1982
83. Gottbrath, J.: Erziehung zum sparsamen Salzen. MMW 122, Nr. 38, p 1273, 1980
84. Granström, E.: Metabolism of prostaglandins. In: Berti, F., Samuelsson, B., Velo, G.P. (eds). Prostaglandines and Thromboxanes. Plenum Press, New York, pp 75-83, 1977
85. Grantnam, J.J., Orloff, J.: Effect of Prostaglandin E, on the permeability response of the insulated collecting tubule to vasopressin, adenosine 3' , 5' -monophosphate, and theophylline. J. Clin. Invest. 47: 1154-1161, 1968
86. Gutmann, M.C., Benson, H.: Interaction of environmental factors and systemic arterial blood pressure: A review. Medicine (Baltimore), 50-543-551, 1971
87. Guyton, A.C., Coleman, T.G, Bower, J.D., Granger, H.J.: Circulatory control in hypertension. Circ. Res. (Suppl. II) 26: 135-147, 1970

88. Guyton, A.C., Coleman, T.G., Cowley, A.W. Jr., Manning, R.D. Jr., Normann, R.A. Jr., Ferguson, J.D.: A systems analysis approach to understanding long-range arterial blood pressure control and hypertension. *Circ. Res.* 35: 159-176, 1974
89. Haggerty, R.J., Maoney, M.W., Nadas, A.S.: Essential hypertension in infants and childhood. *Am. J. Dis. Child.* 92: 535, 1956
90. Hartrodt, W., Naumann, E., Läuter, J.: Essential hypertensives at the early stage of the diseases. *Psychoth. Psychosom* 22: 131-140, 1973
91. Harms, P.G., Ojeda, S.R., Mc Cann, S.M.: Prostaglandine-induced release of pituitary gonadotropins: central nervous system and pituitary sites of action. *Endocrinology*, -94, 1459-1464, 1974
92. Hayduck, K., e.a.: Plasma Renin Concentration at Delivery and during the Newborn Period in Humans. *Separatum Experienta* 28, 1489, 1972
93. Hedqvist, P.: Studies on the effect of prostaglandin E_1 and E_2 on the sympathetic neuromuscular transmission in some animal tissues. *Acta. Physiol. Scand.* (Suppl.) 345: 1-40, 1970
94. Hedqvist, P.: Autonomic neurotransmission. In: *The Prostaglandins*, Vol. 1 (Ramwell, P.W., ed.), Plenum Press, New York, pp 101-132, 1973

95. Heine, B., Sainsbury, P.: Prolonged emotional disturbance and essential hypertension. *Psychother Psychosom* 18: 341-348, 1970
96. Herbaczynska-Cedro, K., Vane, J.R.: Contribution of intrarenal generation of prostaglandin to autoregulation of renal blood flow in the dog. *Circulation Res.*, -33, 428-436, 1973
97. Hernandez, A., Goldring, F.: Measurement of Blood Pressure in Infants and Children by the Doppler Ultrasonic Technique. *Pediatrics*, Vol. 48, No. 5, Nov. 1971, p 788
98. Heyden, G.: Hypertonie bei Jugendlichen. *Med. Monatsschr.* 29: 9, 1975
99. Heyden, G., Bartel, A.G., Hames, C.G., McDonough, J.R.: Elevated blood pressure levels in adolescents. Evans County, Georgia, *JAMA* 209: 1683, 1969
100. Heyden, S., Hames, C.G.: Diätbehandlung erhöhter Blutdruckwerte bei übergewichtigen Personen. *Med. Welt* 25: 2041, 1974
101. Hittelman, K.J., Butcher, R.W.: Cyclic AMP and the mechanism of action of the prostaglandins. In: *The Prostaglandins: Pharmacological and Therapeutic Advances* (Cuthbert, M.F., ed.). J.B. Lippincott Co., Philadelphia, pp 151-166, 1973

102. Horton, F.W.: Hypothesis on physiological roles of prostaglandins. *Physiol. Rev.*, -49, 122-161, 1969
103. Hull, D.M.: Hypertension in young people. *Practitioner* 210: 195, 1973
104. Hussain, R.A., Gifford Jr, R.W., Stewart, B.H., Neany, T.F., Mc Cormack, L.J., Vidt, D.G., Humphrey, D.G.: Differential renal venous renin activity in diagnosis of renovascular hypertension. *Am. J. Cardiol.* 33: 707-715, 1973
105. Ibrahim, M.M., Tarazi, R.C., Dustan, H.P., Bravo, E.I., Gifford Jr., R.W.: Hyperkinetic heart in severe hypertension: A separate clinical hemodynamic entity. *Am J. Cardiol.* 35: 667, 1975
106. Itskovitz, H.D., Mc Giff, J.C.: Hormonal regulation of the renal circulation. *Circ. Res. (Suppl. I)*, 26-27, 65-73, 1974
107. Itskovitz, H.D., Terragno, N.A., Mc Giff, I.C.: Effect of a renal prostaglandin on distribution of blood flow in the isolated canine kidney. *Circ. Res.* 34: 770-776, 1974
108. JAMA: Medical News 244, 745-747, 1980
109. Jaworski, A.A.: New Boy-Girl Blood Pressure Chart for Pediatrics Office Use. *Clinical Pediatrics*, Vol. 17, No. 9, p 696, Sept. 1978

110. Jörgense, G.: Genetische Gesichtspunkte bei Risikofaktoren. MMW 122, Nr. 17, p 628, 1980
111. Johnson, D.G., Fujiimoto, W.Y., Williams, R.W.: Enhanced release of insulin by prostaglandins in isolated pancreatic islets. Diabetes, -22, 658-663, 1973
112. Johnson, A.L., Cornoni, J.C., Cassel, J.C., Tyroler, H.A.: Influence of race, sex and weight on blood Pressure behaviour in young adults. Am. J. Cardiol. 35: 523-530,
113. Julius, S.: Borderline hypertension: epidemiologic and clinical implications. In: Genest, J., Koiw, E., Kuchel, L., (eds), Hypertension. Mc Graw-Hill, New York, p 630, 1977
114. Kahn, R.H., Lands, W.E.M., (eds): Prostaglandins and Cyclic AMP: Biological Actions and Clinical Applications. Academic Press, Inc. New York, 1973
115. Kallfelz, H.C., Offner, G.: Arterielle Hypertonie im Kindesalter. In: Rosenthal, J., (ed): Arterielle Hypertonie, Springer, 1980
116. Kannel, W.B., Castelli, W.P., Mc Namara, P.M.: Role of blood pressure in Congestive heart failure. The Framingham Study. N. Engl. J. Med. 287: 781-787, 1972
117. Kaplan, B.S.: Normal offspring in Persons with essential Hypertension. CMA Journal, Vol. 118, p 1415, June 10, 1978

118. Kaplan, N.M.: Primary aldosteronism with malignant hypertension. *N. Engl. J. Med.* 269: 1282-1286, 1963
119. Karim, S.M.M.: Prostaglandins and human reproduction: physiological roles and clinical uses of prostaglandins in relation to human reproduction. In: *The Prostaglandins: Progress in Research.* (Karim, S.M.M. ed.) John Wiley & Sons, Inc. New York, pp 71-164, 1972
120. Kasl, S.V., Cobb, S.: Blood pressure changes in men undergoing job loss: A preliminary report. *Psychosom Med.* 33: 19-38, 1970
121. Kendall, W.: Recommendations for Human Blood Pressure Determination by Sphygmomanometers. *Circulation*, Vol. XXXVI, p 680, Dec. 1967
122. Kerr, Reisinger: Sodium concentration of homemade babyfoods. *Pediatrics* 62: 331-335, 1978
123. Kirkendall, J.M., Burton, A.C., Epstein, F.H., Freies, E.D.: Recommendation for human blood pressure determination by sphygmomanometers. *Circulation* 36: 980, 1967
124. Klein, D.C.: Prostaglandins: Stimulation of bone resorption in tissue culture. *Endocrinology*, -86, 1436-1440, 1970

125. Koch, F., Stätter, R.: Hypertonie im Kindesalter. Diagnostik 11: 180-182, 1978
126. Krakoff, L.: Measurement of plasma renin substrate by radioimmunoassay of angiotensin I. Concentration in syndromes associated with steroid excess. J. Clin. Endocrinal. Metab. 37: 110-117, 1973
127. Krause, D.K.: Erhöhte Plasma-Renin-Konzentration bei gesunden Säuglingen, Klein- und Schulkindern im Vergleich zu erwachsenen Normalpersonen. Dtsch. med. Wschr. 97, 1133-1134, 1972
128. Kundu, S.C., e.a.: Aetiological Characteristics of Hypertension in the youth. I. Assoc. Physicians India 21: 222, 1973
129. Kurzrok, R., Lieb, C.C.; Biochemical studies of human semen. II. The action of semen on the human uterus. Proc. Soc. exp. Biol. Med., -28, 268-272, 1930
130. Laaser, U.: Die Genese der Hypertonie in der Jugend (hypothetisch) aus Laaser, U.: Das Hochdruckrisiko: Entstehung und Erfassung. In: Rosenthal, J., (ed): Arterielle Hypertonie, Springer, 1980
131. Lands, W.E.M., Le Telier, P.R., Rome, L.R., Vanderhoek, J.Y.: Inhibition of prostaglandin biosynthesis. In: International Conference on Prostaglandins. Advances in the Biosciences, Pergamon Press, Ltd., Oxford, Vol. 9, pp 15-28, 1973

132. Lands, W.E.M.: The Biosynthesis and Metabolism of Prostaglandins. *Ann. Rev. Physiol.* 51: 633-652, 1979
133. Lang, W.O., Keller, F., Kolodziejczak, F., Hilber, H.: Die indirekte Bestimmung der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte bei Früh-, Neugeborenen und Säuglingen nach dem elektro-oszillographischen und Ultraschall-Doppler-Prinzip. *Monatsschr. Kinderheilkd.* 121: 131, 1973
134. Larsson, C., Ängeard, E.: Regional differences in the formation and metabolism of prostaglandins in the rabbit and kidney. *Eur. J. pharmacol.* 21: 30-36, 1973
135. Lasse, H.: Kochsalzverbrauch und Hypertonie. *DMW* 104: 755, 1979
136. Lauer, R.M., Connor, W.E., Leaverton, P.L., Reiter, M.A., Clarke, W.R.: Coronary heart disease risk factors in school children: The Muscatine study. *J. Pediatr.* 86: 697, 1976
137. Labarthe D.R.: Evaluation of performance of selected devices for measuring blood pressure. *The American Journal of Cardiology*, Vol. 33, p 546, Sept. 20, 1973
138. Labarthe, D.R.: Indirect blood pressure measurement: Some alternative methods and their evaluation. In: Dengler P.J. (ed). *Assessment in human Pharmacology*. Schattauer, Stuttgart, New York, pp 97-110, 1975

139. Lee, J.B., Crowhaw, K., Takman, B.H.,
Altrep, K.A., Gougoute, J.E.: Identification of prostaglandins E_2 , F_2 and A_2
from rabbit kidney medulla. *Biochem. J.*
105: 221-1260, 1967

140. Lee, Rosner : Familial Aggregation :
of Blood Pressures of Newborn Infants
and their Mothers. *Pediatrics* 58: 722-729,
1976

141. Lee, J., e.a.: Pediatric Aspects of Athero-
sclerosis and Hypertension. *Ped. Clinics of*
North America, Vol. 25, No. 4, Nov. 1978

142. Lee, J.: Prostaglandins as therapeutic
agents. *Archs. intern. Med.*, -131, 294-300,
1973

143. Lee, J.B.: Cardiovascular-renal effects of
prostaglandins. *Archs. intern. Med.*, -133,
56-76, 1974

144. Levine, R.: Tracking correlations of
Blood Pressure Levels in Infancy. In:
Pediatrics, Vol. 61, No. 1, Jan. 1978

145. Liddle, G.W., Bledsoe, T., Coppage, W.S.:
A familial renal disorder simulating primary
aldosteronism but with negligible aldosterone
secretion. *Trans. Assoc. Am. Physicians* 76,
1963

146. Liebermann, N.: Essential Hypertension in
children and Youth. A pediatric perspective.
The Journal of Pediatrics, Vol. 85, No. 1,
pp 1-11, Juli 1974

147. Liemann, F.: Natrium und Kalium in Beikost:
Ihr Einfluß auf Wasser- und Elektrolyt-
haushalt des frühkindlichen Organismus.
Umweltmedizin 2, p 17, 1979
148. Loggi, J.: Hypertension in children and
adolescents: I. Causes and diagnostics
studies. J. Pediatr. 74: 331-355, 1969
149. Loggie, J.M.H.: Hypertension in Children
and Adolescents. In: Davis, Laragh, Selwyn,
(eds). Hypertension, New York,
150. Loggie, J.: Essential hypertension in
adolescents. Postgrad Med. 56: 133, 1974
151. Loggie, J.,-Rauh, L.W.: Persistent systemic
hypertension in the adolescent. Med. Clin.
North Am. 59: 1371, 1975
152. Loggie, J.: Prevalence of hypertension and
distribution of causes. In: New, M.I., Levine,
S., (eds). Juvenile Hypertension, Raven, New
York, p 1, 1977
153. Londe, S., Goldring, D.: Hypertension in
children. Am. Heart J. 84: 1, 1972
154. Londe, S.: Blood pressure and puberty.
The Journal of Pediatrics, Vol. 87, No.6,
Part I, pp 896-900, Dec. 1975
155. Londe, S., Goldring, D.: High blood pressure
in children: Problems and guidelines for
evaluation and treatment. Am. J. Cardiol. 37:
650, 1976

156. Londe, S.: : Blood pressure and Hypertension in Children: Studies, Problems, Perspectives. In: Juvenile Hypertension edited by M.I. New and L.S. Levine. Raven Press, New York, p 13, 1977
157. Londe, S.: Blood pressure in children as determined under office conditions. Clin. Pediatr. 5: 71, 1968
158. Londe, S., Bougoignie, J.J., Robson, A.M., Goldring, D.: Hypertension in apparently normal children. J. Pediatr., 78-569, 1971
159. Long, M., Dunlop, J.R., Holland, W.W.: Blood pressure recording in children. Arch. Dis. Child 46: 636, 1971
160. Macklon, A.F., Craft, A.W., Thompson, M., Kerr, D.N.S.: Aspirin and analgesic nephropathy. Br. Med. J., 597-600, 1974
161. Maddocke, I.: Possible absence of essential hypertension in two complete Pacific Island populations. Lancet II, 396-399, 1961
162. Malik, K.U., Mc Giff, J.C.: Modulation by Prostaglandins of adrenergic transmission in the isolated perfused rabbit and rat kidney. Circ. Res. 36: 599-609, 1975
163. Manger, U.M., Gifford Jr., R.W.: Pheochromocytoma. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1977

164. Manra, R.S., Chirawong, P., Kincaid-Smith, F.: Medullary ischemia in analgesic nephropathia - the pathogenesis of renal papillary necrosis. Aust. NZ. J. Med. J., 580-586, 1973
165. Mashiter, K., Field, J.B.: Prostaglandins and the thyroid gland. Fedn. Proc., Fedn. Am. Socs. exp. Biol., -33, 78-80, 1974
166. Mc Fate, Smith: Epidemiology of hypertension. Med. Clin. North Am. 61: 467; 1977
167. Mc Giff, Crowhaw, Terragno, N.A., Lonigro, A.J.: Renal prostaglandins: possible regulators of the renal actions of pressor hormones. Nature 227: 1255-1257, 1970
168. Mc Giff, J.C., Terragno, N.A., Malik, K.U., Lonigro, A.J.: Release of a prostaglandin E - like substance from canine kidney by bradykinin. Circ. Res. 31: 36-43, 1972
169. Mc Giff, J.C.: Modulation and Mediation of the action of the renal Kallikrein-Kinin-System by Prostaglandins. Federation Proc. 35: 175-180, 1976
170. Mc Giff, J.C., Crowhaw, K., Itzkovitz, H.D.: Prostaglandins and renal function. Fedn. Proc., Fedn. Am. Socz. exp. Biol., -33, 39-47, 1974
171. Mc Gill Jr., H.C.: The lesion. In: Schettler, G., Krizel, A., (eds). Atherosclerosis III. Proc. 3rd. Int. Symp., Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1973

172. Mc Mahon, B., Rugh, T.F.: Epidemiology, Principles and Methodes. Little Brown, Boston, p 13, 1979
173. Mc Lain: Hypertension in childhood: A review. Heart J. 92: 634, 1976
174. Meesmann, J., Stöveken, H.J., Billing, C.P.: Die Bestimmung des Basisdrucks in der Praxis durch die Ermittlung des sogenannten Entspannungswertes. Dtsch. Med. Wochenschr. 95: 34-40, 1970
175. Meneely, G.R., Battarbee, F.H.D.: High sodium - Low potassium environment and hypertension. Am. J. Cardiol. 38: 768, 1976
176. Miall, W.E., Bell, R.A., Lovell, H.G.: Relation between change in blood pressure and weight. Br. J. Prev. Soc. Med. 22: 73, 1968
177. Miasnikov, A.L.: The significance of disturbance of higher nervous activity in the pathogenesis of hypertensive disease. In: Cort, J.H., Fencel, V., Hejl, Z., Zirka, J., (eds). Symposium on the pathogenesis of essential hypertension. Prague, p 153-162, 1962
178. Middeke, M.: Fragen zur Hypertonie im Kindes- und Adolescentenalter. MMW 122, Nr. 25, 1980

179. Milton, A.S., Wendlandt, S.: Effects on body temperature of prostaglandins of the A, E and F series of injection into the third ventricle of unanesthetized cats and rabbits. *J. Physiol., Lond.*, -218, 325-336, 1971
180. Mitchell, M.D.: Plasma Prostaglandin levels during early neonatal life following term and pre-term delivery. *Prostaglandins*, Vol. 16, No. 2, p 319, Aug. 1978
181. Mody, N.J.: Effects of prostaglandins on platelet function. In: *The Prostaglandins: Progress in Research*. (Karim, S.M.M., ed.). John Wiley & Sons, Inc., New York, pp. 239-262, 1972
182. Moncada, S., Higgs, E.A., Vane, J.R.: Human arterial and venous tissues generate prostacyclin (prostaglandin X) a potent inhibitor of platelet aggregation. *Lancet* I: 18-20, 1977
183. Mongeau, J.-G., Biron, P.: *Familial Aggregation of Blood Pressure and Body Weight. Juvenile Hypertension*, edited by M.I. New and L.S. Levine, Raven Press, New York, p 39, 1977
184. Moss, A.J.: Indirect methods of blood pressure measurement. *Pediatric Clinics of North America*, Vol. 25, No. 1, p 3, Feb. 1978

185. Muirhead, E.E.: Vasoactive and anti-hypertensive effects of prostaglandins and other renomedullary lipids. In: The Prostaglandins: Pharmacological and Therapeutic Advances (Cuthbert, M.F., ed.) J.B. Lippincott Co., Philadelphia, pp 201-252, 1973
186. Nakano, J., Koss, M.C.: Pathophysiologic roles of prostaglandins and the actions of aspirin-like drugs. Sth. med. J. Birmingham, -66, 709-721, 1973
187. Nakano, J.: General Pharmacology of prostaglandins. In: The Prostaglandins: Pharmacological and Therapeutic Advances (Cuthbert, M.F., ed.) J.B. Lippincott Co., Philadelphia, pp 23-124, 1973
188. Nasjletti, A., Colins-Chourio, J.: Interaction of mineralocorticoids. Renal Prostaglandins and the renal kallikrein-kinin-system. Fed. Proc. 35: 189-193, 1976
189. New, M.I., Levine, L.S.: Juvenile Hypertension. Kric Foundation Series, Vol. 8, Raven Press, New York, 1977
190. Oil, B.D., Chen, B.T.N., Toh, C.Cs.: Causes of hypertension in the young. Br. Med. J. 2: 744, 1970
191. Overturf, M.L., Druilhet, R.E., Kirkendall, W.M.: Prostaglandins and the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. Burks, Th., (eds): Prostaglandins organ and tissue specific actions. S. Dekker Inc., New York-Basel, 1981

192. Pace-Asciak, C.R.: Decreased renal prostaglandin catabolism precedes onset of hypertension in the developing spontaneously hypertensive rat. *Nature*, Vol. 273, p 510, Oct. 7, 1976
193. Page, L.B.: Medical Management of primary hypertension, part I-III. *The New England Journal of Medicine*, Nov. 9, 1972
194. Papanicolaou, N.: Direct Relationship between Urinary Prostaglandin E and Sodium Excretion in Essential Hypertensive Patients. *Specialia Experientia* 32/10, p 1280, 1976
195. Pazdral, P., Lieberman, H.M.: Awareness of Pediatric Hypertension: Measuring Blood Pressure. In: *JAMA*, May 24, 1976, Vol. 236, p 2320. *Pediatrics*, Vol. 59, No. 5, Supplement, p 797-818, May 1977
196. Pearse, A.G.E.: The cytochemistry and ultrastructure of Polypeptide hormone-producing cells of the APUD - series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *J. Histochem. Cytochem.* 17: 303-313, 1969
197. Perera, G.A.: Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J. Chronic. Dis.* 1: 33, 1955
198. Pharriss, B.B., Behrmann, H.R.: Gonadal function. In: *The Prostaglandins*, Vol 1, (Ramwell, P.W., ed.). Plenum Press, New York, pp 347-364, 1973

199. Pick, L.: Das Ganglion embryonale sympathicum, eine typische bösartige Geschwulstform des sympathischen Nervensystems. Berl. Klin. Wschr. 49: 16-22, 1912
200. Pickering, G.W., Roberts, J.A.F., Sowry, G.S.C.: Etiology of essential hypertension: Effect of correcting for arm circumference on the growth rate of arterial pressure with age. Clin. Sci. 13: 26, 1954
201. Pickering, G.W.: The Nature of Essential Hypertension. London, Curchill, 1961
202. Pickering, G.: High Blood Pressure. Grune and Stratton, New York, 1968
203. Pike, J.E.: Prostaglandins. Sci. Amer., Vol. 225, No. 5, pp 84-92, Nov. 1971
204. Piper, P.J.: Distribution and metabolism. In: The Prostaglandins: Pharmacological and Therapeutic Advances. (Cuthbert, M.F., ed.) J.B.Lippincott Co., Philadelphia, pp 125-150, 1973
205. Piper, P.J., Vane, J.R.: Release of additional factors in anaphylaxis and its antagonism by antiinflammatory drugs. Nature, Lond., -223, 29-35, 1969
206. Ramirez, D.A., Garcia-Pont, P.H.: Relation of arterial blood pressure to the transverse diameter of the heart in compensated hypertensive heart disease. Circulation 31: 540-550, 1965

207. Ramwell, P.W., Shaw, J.E.:
Prostaglandins. Ann. N. Y. Acad. Sci.,
-180, 1-552, 1971
208. Rance, C.P., Arbus, G.S., Balfe, J.W.,
Koch, S.: Persistent systemic hypertension
in infants and children. Pediatr. Clin. North
Am. 21: 801, 1974
209. Reisin, E., Abel, R., Modan, M., Silverberg,
D., Eliahou, H.E., Modan, B.: Effect of
weight loss without salt restriction on the
reduction of blood pressure in overweight
hypertensive patients. N. Engl. J. Med 298:
1, 1978
210. Robinson, B.F., Collier, J.G., Karim, S.M.M.,
Somers, K.: Effect of prostaglandin A₁, A₂,
B₁, E₂ and F_{2α} on forearm arterial bed and
superficial hand veins in man. Clin. Sci.,
-44, 367-376, 1973
211. Rogan, W.J., Brown, S.: Some fundamental
aspects of epidemiology: a Guide for labora-
tory scientists. Symposium on Role of Epi-
demiology in Toxicology presented at the
Annual Fall Meeting of the American Society
for Pharmacology and Experimental Therapeutics,
Houston, Tx., p 1875, Aug. 15, 1978
212. Salti, I.S., Stiefel, M., Ruse, I.L., Laidlaw,
I.C.: Non-Tumorous "primary" aldosteronism
I. Type relieved by glucocorticoid (glucocor-
ticoid remidiable aldosteronism) Can. Med.
Assoc. 1,101, 1969

213. Samuelsson, B.: Biosynthesis of prost-glandins. Fedn. Proc., Fedn. Am. Socs. exp. Biol., 31, 1442-1460, 1972
214. Sambhi, M.P.: Essentielle Hypertonie. In: Rosenthal, J., (ed): Arterielle Hypertonie, Springer 1980
215. Schachter, J.: Infant blood pressure and heart rate: relation to ethnic group (black or white) nutrition and electrolyte intake. In: American Journal of Epidemiology, Vol. 110, No. 2, p 205
216. Scherer, B., Siess, W., Weber, P.C.: Radio-immunological and biological measurement of prostaglandins in rabbit urine: decrease of PGE-excretion related to high NaCl-intake. Prostaglandins 13, (6) pp 1/27-1139, 1977
217. Scherer, B.: Habilitationsschrift München 1980
218. Schottstadt, N.F., Sokolow, M.: The natural history and course of hypertension with papilledema (malignant hypertension). Am. Heart J. 45: 331, 1953
219. Schreier, K.: Säuglingsernährung heute. MMW 122, Nr. 4, p 119, 1980
220. Siegler, R.C.: Plasma prostaglandin E concentrations from birth through childhood. Pediatrics, Vol. 91, No. 5, pp 734-737, 1977

221. Siegler, R.L.: Potassium-Renin-Aldosterone Relationships during the first year of Life. The Journal of Pediatrics, Vol. 91, No. 1, pp 52-55, July 1977
222. Siggins, S., Hoffer, B., Bloom, F.: Prostaglandin-norepinephrine interactions in Brain: microelectrophoretic and histochemical correlates. Ann. NY. Acad. Sci., -180, 302-323, 1971
223. Sippel, J.H.: The association of Pheochromocytoma with carcinoma of thyroid gland. Am. J. Med. 31: 163-166, 1961
224. Smirk, F.H.: Casual and basal blood pressure. Br. Heart J. 6: 176, 1944
225. Smirk, F.H.: The prognosis of untreated and of treated hypertension and advantages of early treatment. American Heart Journal, Vol. 83, No. 6, pp 825-840, June 1972
226. Sokolow, M., Werdegar, D., Perloff, D.B., Cowan, A.M., Brenenstuhl, H.: Preliminary studies relating portably recorded blood pressures to daily life events in patients with essential hypertension. In: Koster, W., Musaph, H., Wisser, P., (eds). Psychosomatics in essential hypertension. Karger, New York, p 164, 1970
227. Still, J.L., Cotton, D.: Severe hypertension in childhood. Arch. Dis. Child. 42: 34, 1967

228. Stine.: Correlation of blood pressure with skinfold thickness and protein levels. Am. J. Dis. Child. 129: 905, 1975
229. Strandgaard, S.: Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients. Circulation 53, 720: 727, 1976
230. Swiet de, M.: Systolic blood pressure variation during the first six days of life. Clinical Science and Molecular Medicine, 49, 557-561, 1975
231. Swiet de, M.: Blood pressure survey in a population of newborn infants. British Medical Journal, 2, 9-11, 1976
232. Taguchi, J.: Partial reduction of blood pressure and prevention of complications in Hypertension. The New England Journal of Medicine, Aug. 15, 1974
233. Tarazi, R.C.: Cardiac Factors in Hypertension. Supplement I to Circulation Research, Vols, XXXIV and XXXV, May 1974
234. Terragno, N.A.: Prostaglandin metabolism in the fetal and maternal vasculature. Federation Proc. 38: 75-77, 1979
235. Terragno, N.A., Terragno, D.A., Mc Giff, J.C.: Contribution of prostaglandins to renal circulation in dogs. Circ. Res. 40: 590-595, 1977

236. Thomas, C.B.: Familial patterns in Hypertension and Coronary Heart disease. Circulation, Vol. X, p 25, July 1959
237. Tigerstedt, R., Bergmann, P.G.: Niere und Kreislauf. Skand. Arch. 8: 223-271, 1889
238. Tobian, L.: How Sodium and the kidney relate to the hypertensive arteriole. Fed. proc. 33: 138-142, 1974
239. Tobian, L.: Intrarenal Prostaglandin levels during normal and high Sodium Intake. Supplement I to Circulation Research, Vols. XXXIV and XXXV, May 1974.
240. Tobian, L.: Current status of salt in hypertension. In: Paul, D., (ed): Epidemiology and Control of Hypertension. Stratton Intercontinental Med. Books (Thieme), New York-Stuttgart, pp 131-146, 1975
241. Tobian, L.J.: The clinical approach to essential hypertension. In: Davis, Laragh, Selwyn (eds): Hypertension Mechanism, Diagnosis, Management. HP. Publishing Co. Inc., New York, 1977
242. Tobian, L.J.: Experimental Models for the Study of hypertension. In: Davis, e.a.: Hypertension, HP Publishing Co., Inc. New York, 1977

243. Todesco, S., Terrible, V., Borsatti, A., Mantero, F.: Primary aldosteronism due to a malignant ovarian tumor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 41, 1975
244. Ur, A., Gordon, M.: Origin of Korotkoff Sounds. *American Journal of Physiology*, Vol. 218, No. 2, p 524, Feb. 1970
245. Vane, Mc Giff: Possible contribution of endogeneous Prostaglandins to control of blood pressure. *Circ. Res.*, Suppl. I, 35-37: 169-75, 1975
246. Venuta, R.C., Ferris, T.F.: Prostaglandins and Renal Function. In: Greenberg, S., Katowitz, P.J., Burks, Th., (eds): Prostaglandins, organ and tissue specific actions. M. Dekker Inc., New York-Basel, 1981
247. Veterans Administration Cooperative Study, Group on Antihypertensive Agents: Effects of treatment on morbidity in hypertension. III. Influence of age, diastolic pressure and prior cardiovascular disease; further analysis of side effects. *Circulation* 45: 991-1004, 1972
248. Vetter, W., Vetter, H., Beckerhoff, H., Witassek, F., Poulichos, G., Furrer, J., Siegenthaler, W.: Endokrine Hypertonie bei primärem Aldosteronismus und Cushing-Syndrom. *Schweiz. Med. Wochenschrift* 106: 1773-1777, 1976

249. Voors, A.W.: Cuff bladder size in a blood pressure survey of children. Am. J. Epidemiol. 101: 489, 1975
250. Voors, A.W., Foster, T.A., Frerichs, R.R., ~~Weber~~, L.S., Berenson, G.S.: Studies of blood pressure in children ages 5-14 years in a total biracial community - the Bogalusa Heart Study. Circulation. Vol. 54, No. 2, p 319, Aug. 1976
251. Voors, A.W., Webber, L.S., Berenson, G.S.: A consideration of essential hypertension in children. Pract. Cardiol. 3: 29, 1977
252. Weber, P.C., Larsson, C., Scherer, B.: PGE₂-9-Ketoreductase as a mediator of salt-intake related prostaglandin-renin interaction. Nature 266: 65-66, 1977
253. Weber, P.C., Larsson, C., Ångaard, E.: Stimulation of renin release from rabbit renal cortex by arachidonic acid and prostaglandin endoperoxide. Circulation Research 39: 868-874,
254. Weber, P.C., Held, E., Scherer, B.: Genetische Disposition als erster Schritt der Hochdruckentstehung. Referat, Wiesbaden 1980, Manuskript publiziert in: Der Internist 22, 1980
255. Weber, P.C., Scherer, B., Larsson, C.: Increase of free arachidonic acid by furosedime in man as the cause of prostaglandin and renin release. Eur. J. Pharmacol. 41: 329-332, 1977

256. Weber, P.C., Biess, W., Scherer, B.,
Held, E., Witzgall, H., Lorenz, R.:
Arachidonic Acid Metabolites Hypertension
and Arteriosclerosis. Manuskript, publ.
in Klin. Wschr., 1982
257. Weeks, J.R.: Prostaglandins. A.Rev. Pharmac.
12, 317-336, 1972
258. WHO Technical Report Series No. 68: Hyper-
tension and coronary heart disease: Classi-
fication and Criteria for Epidemiological
Studies, p 10, 1959
259. WHO Technical Report Series No. 231:
Arterial Hypertension and Ischaemic Heart
Disease: Preventive Aspects, 1962
260. Weichert, R.F.: The neutral ectodermal
origin of the peptide secreting endocrine
glands. Am. J. Med. 49: 232-241, 1970
261. Weiss, N.S., Hamill, P.V.V., Drizd, T.:
Blood pressure levels in children 6-11 years:
Relationship to age, sex, race and socioeco-
nomic status. Vital Health Stat. 11: 135,
1973
262. Wennmalm, Ä.: Hypertensive Effect of the
prostaglandin synthesis inhibitor Indo-
methacin. IRCS 2: 1099, 1974
263. Winkler, K.: Paraneoplastische Syndrome
beim Neuroplastom. Monatsschr. Kinderheilkd.
124: 527, 1976

264. Witty, R.T., Davis, J.O., Johanson, J.A., Prewitt, R.L.: Effect of papaverine and hemorrhage on renin secretion in the non-filtrating kidney. *Am. J. Physiol.* 221: 1666-1671, 1972
265. Ziegler, Mast: Urologische Aspekte der renalen Hypertonie. In: Rosenthal, J.: *Arterielle Hypertonie*, Springer, 1980
266. Zinner, S.H., Levy, P.S., Kasse, E.H.: Familial aggregation of blood pressure in Childhood. *New England Journal of Medicine*, Vol. 284, No. 8, p 401, Feb. 25, 1971
267. Zinner, S.H., Margolius, H.S., Rosner, S., Kasse, E.H.: Eight year longitudinal study of blood pressure and urinary kallikrein in childhood. (Abstract) *Clin. Res.* 25: 266 A, 1977
268. Zinner, S.H.: Does hypertension begin in Childhood ? Studies of the familial aggregation of blood pressure in childhood. In: *Juvenile Hypertension*. New, Levine, L.S., (eds). Raven Press, New York, p 45, 1977
269. Zinner, S.H., Martin, L.F., Sack, F., Rosner, B., Kasse, E.H.: A longitudinal study of blood pressure in childhood. *Am. J. Epidemiol.* 100: 437, 1975
270. Zurier, R.B.: Prostaglandins, inflammation and asthma. *Archs. intern. Med.* 133, 101-110, 1974

L e b e n s l a u f

April 1953	Geburt als Sohn des Juristen Hans Tischendorf und seiner Ehefrau, geb. Kirchner
Frühjahr 1960	Einschulung in die Volksschule Tann
Frühjahr 1964	Besuch des Gymnasiums in Hilders
Sommer 1970	Besuch des wirtschaftswissen- schaftlichen Gymnasiums in Fulda
Sommer 1973	Abitur
Sommer 1973	Wehrdienst
Sommer 1974	Studium der Medizin an der New York University, New York, USA
Frühjahr 1976	Fortsetzung des Studiums an der Ludwig Maximilians Universität in München
Herbst 1981	Approbation als Arzt
Winter 1982	Beginn der Ausbildung zum Arzt der Inneren Medizin bei Prof. Dr. med. H. Nieth an den Städtischen Kliniken in Fulda

M e i n b e s o n d e r e r D a n k g i l t :

Herrn Priv. Doz. Dr. med. B. Scherer und Herrn Prof.
Dr. med. P.C. Weber für die Überlassung des Themas
sowie für mancherlei wertvolle Hinweise und Herrn
Priv. Doz. Dr. med. B. Scherer für die Korrektur der
Arbeit.

Frau Hanna Schwaiger für die Analyse der Urinproben,
sowie

Gabriele, Ursula und Gerhard.

